

RODRIGO AFONSO DA SILVA

**Fatores prognósticos no tratamento cirúrgico de pacientes
com metástases pulmonares de sarcoma de partes moles**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do título
de Doutor em Ciências

Programa: Clínica Cirúrgica

Orientador: Prof. Dr. Luiz Francisco Poli de
Figueiredo

São Paulo

2010

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Silva, Rodrigo Afonso da

Fatores prognósticos no tratamento cirúrgico de pacientes com metástases pulmonares de sarcoma de partes moles / Rodrigo Afonso da Silva. -- São Paulo, 2010.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Programa de Clínica Cirúrgica.

Orientador: Luiz Francisco Poli de Figueiredo.

Descritores: 1.Sarcoma de tecidos moles/cirurgia 2.Metástase neoplásica
3.Prognóstico 4.Neoplasias pulmonares

USP/FM/DBD-261/10

DEDICATÓRIA

À minha esposa, **Giane**, pelo amor, respeito, companheirismo e paciência, sem você esta meta não teria sido alcançada. À minha filha, **Ana Luiza**, minha grande paixão, motivo de muitas alegrias e fonte de inspiração para as reflexões no futuro.

Aos meus pais, **Oswaldo e Sônia**, pelo exemplo e educação que proporcionaram-me.

Aos meus irmãos, **Ricardo, Roberto e Renata**, pelo apoio e pelo simples fato de vocês serem meus irmãos.

AGRADECIMENTOS

Ao **Prof. Dr. Riad Naim Younes**, pela orientação na elaboração deste estudo. Agradeço de forma especial por ter me ensinado o sacerdócio na arte da medicina e respeito pelos pacientes. Ser humano exemplar, médico incansável, pesquisador de raciocínio ímpar. Orgulho-me de ter trabalhado ao seu lado e poder dizer: meu amigo.

Ao **Prof. Dr. Luiz Poli de Figueiredo**, pelas orientações me dadas nos momentos críticos deste estudo, e pela disponibilidade quando mais precisava não tê-la. Teu companheirismo foi invejável.

Ao **Prof. Dr. Roberto Atílio Lima Santin**, que sempre me orientou na profissão e tanto apoio me deu durante minha carreira médica.

Ao **Dr. Angelo Fernandez**, que muito ensinou-me sobre a prática médica, mesmo quando esta não parecia possível.

Aos colegas do Departamento de Cirurgia Torácica do Hospital A.C. Camargo, **Antonio Bomfim, Jefferson Gross, Fábio Haddad e Marcus Barauskas**, pelo estímulo profissional.

Ao **Centro de Tratamento e Pesquisa Hospital A.C. Camargo**, pela oportunidade me oferecida de exercer a medicina aliada à pesquisa, fundamentais para o crescimento profissional e progresso da ciência.

Aos **pacientes com câncer**, que mesmo com tantos problemas, contribuem para o progresso científico e nos ensinam verdadeiras lições de vida.

Tente não ser um homem de sucesso.

Tente, antes, ser um homem de valor.

(Albert Einstein)

SUMÁRIO

Lista de tabelas

Lista de figuras

Resumo

Abstract

1	INTRODUÇÃO	1
2	OBJETIVOS	18
3	MÉTODO E CASUÍSTICA	20
3.1	Métodos	21
3.1.1	Critério de seleção dos pacientes candidatos à ressecção pulmonar	21
3.1.2	Cirurgia	22
3.1.3	Seguimento	24
3.1.4	Casuística	28
3.2.1	Crítérios de inclusão dos pacientes	28
3.2.2	Dados clínicos da população de pacientes com sarcomas de partes moles e metástases pulmonares no HACC no período de 1990 a 2006	28
3.3	Avaliação estatística	35
4	RESULTADOS	37
4.1	Sobrevida global de todos os pacientes com metástases pulmonares de sarcoma de partes moles submetidos à metastasectomia pulmonar	38
4.1.1	Fatores prognósticos relacionados à sobrevida global dos pacientes submetidos à metastasectomia	38
5	DISCUSSÃO	50
6	CONCLUSÕES	90
7	REFERÊNCIAS	92

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Sobrevida global estimada em cinco anos, em pacientes submetidos à metastasectomia pulmonar	7
Tabela 2 -	Sobrevida de acordo com o grupo prognóstico do Registro Internacional de Metástases Pulmonares	14
Tabela 3 -	Características de elegibilidade para ressecção pulmonar de metástases pulmonares	22
Tabela 4 -	Rotina de seguimento pós-operatório dos pacientes submetidos à ressecção de metástases pulmonares no Departamento de Cirurgia Torácica do Hospital A.C. Camargo	25
Tabela 5 -	Distribuição do tipo histológico do tumor primário em 64 pacientes portadores de sarcomas de partes moles com metástase(s) pulmonar(es) tratados com ressecção cirúrgica	29
Tabela 6 -	Distribuição do grau histológico do tumor primário em 64 pacientes portadores de sarcomas de partes moles com metástase(s) pulmonar(es) tratados com ressecção cirúrgica	30
Tabela 7 -	Distribuição das variáveis demográficas e clínicas dos 77 pacientes com metástase(s) pulmonar(es) de sarcoma de partes moles, tratados com ressecção cirúrgica da(s) metástase(s) pulmonar(es)	31
Tabela 8 -	Distribuição das variáveis relacionadas ao tratamento do tumor primário dos 77 pacientes com sarcoma de partes moles submetidos à ressecção cirúrgica da(s) metástase(s) pulmonar(es)	31
Tabela 9 -	Distribuição das variáveis relacionadas ao tratamento cirúrgico da(s) metástase(s) pulmonar(es) dos 77 pacientes com sarcoma de partes moles	34
Tabela 10 -	Estado dos 77 pacientes com metástase(s) pulmonar(es) de sarcoma de partes moles, submetidos à ressecção cirúrgica, na data do último seguimento	35
Tabela 11 -	Sobrevida global estimada em cinco anos de acordo com as variáveis para os 77 pacientes com metástases pulmonares submetidos à metastasectomia pulmonar	40
Tabela 12 -	Análise multivariada da sobrevida global para os 77 pacientes portadores de sarcoma de partes moles submetidos à metastasectomia pulmonar	49
Tabela 13 -	Taxas de sobrevida em pacientes portadores de sarcoma de partes moles submetidos à metastasectomia pulmonar	56
Tabela 14 -	Abordagem dos tumores de partes moles	61

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 -	Sobrevida global estimada em cinco anos, nos pacientes submetidos à metastasectomia pulmonar	38
Figura 2 -	Sobrevida global de acordo com a faixa etária	41
Figura 3 -	Sobrevida global de acordo com o sexo	41
Figura 4 -	Sobrevida global de acordo com o local do tumor primário	42
Figura 5 -	Sobrevida global de pacientes submetidos à quimioterapia antes da ressecção do tumor primário	42
Figura 6 -	Sobrevida global dos pacientes submetidos à quimioterapia após ressecção do tumor primário	43
Figura 7 -	Sobrevida global dos pacientes de acordo com o intervalo livre de doença	43
Figura 8 -	Sobrevida global dos pacientes de acordo com a lateralidade dos nódulos	44
Figura 9 -	Sobrevida global dos pacientes de acordo com tratamento pré ressecção pulmonar	44
Figura 10 -	Sobrevida global dos pacientes de acordo com a resposta pré ressecção pulmonar	45
Figura 11 -	Sobrevida global de acordo com a ressecabilidade da última toracotomia	45
Figura 12 -	Sobrevida global de acordo com o tipo de cirurgia	46
Figura 13 -	Sobrevida global de acordo com o número de nódulos ressecados na última toracotomia	46
Figura 14 -	Sobrevida global de acordo com o tamanho dos nódulos ressecados	47
Figura 15 -	Sobrevida global de acordo com o número de toracotomias	48

RESUMO

SILVA RA. **Fatores prognósticos no tratamento cirúrgico de pacientes com metástases pulmonares de sarcoma de partes moles.** São Paulo, 2010. 106 p. Tese (Doutorado). Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2010.

Metastases pulmonares isoladas de sarcomas de partes moles ocorrem em 20%-50% dos pacientes, e 70% destes pacientes apresentarão doença limitada aos pulmões. A ressecção cirúrgica é bem aceita como tratamento padrão nas metastases de sarcomas de partes moles confinadas aos pulmões, com muitos estudos relatando sobrevida em cinco anos de 30-40%, sendo que o fator preditor de sobrevida é a ressecção completa. O objetivo deste estudo é determinar as variáveis clínicas e demográficas relacionadas ao tratamento e associadas com a sobrevida global a longo prazo (90 meses) nos pacientes submetidos a metastasectomia pulmonar de sarcomas de partes moles. Uma revisão retrospectiva foi realizada nos pacientes com metastases pulmonares que foram submetidos à toracotomia para ressecção das metástases, após o tratamento do tumor primário. Os dados foram coletados de acordo com as características do tumor primário, dados demográficos, tipo de tratamento e evolução. Pacientes (n=77) com sarcomas de partes moles previamente tratados foram submetidos a um total de 122 toracotomias e 273 nódulos ressecados. O seguimento mediando de todos os pacientes foi de 36.7 meses (variação: 10-138 meses). O índice de complicações pós-operatórias foi 9.1%, e a mortalidade em 30 dias de 0%. A sobrevida global em 90 meses para todos os pacientes foi de 34.7%. A análise multivariada identificou o número de metástases, o intervalo livre de doença, e ressecção completa, como fatores prognósticos independentes para a sobrevida global. Estes resultados confirmam que a metastasectomia pulmonar é um procedimento seguro e com potencial curativo

para pacientes com tumores primários tratados. Um grupo seleto de pacientes pode apresentar uma sobrevida a longo prazo interessante após a ressecção pulmonar.

SUMMARY

SILVA RA. **Pulmonary Metastasectomy from Soft Tissue Sarcomas: Factors Affecting Survival.** São Paulo, 2010. 106p. Tese (Doutorado). Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2010.

Isolated pulmonary metastases from soft tissue sarcomas occur in 20%-50% of these patients, and 70% of these patients will have disease limited only to the lungs. Surgical resection is well accepted as a standard approach to treat metastases from soft tissue sarcomas isolated to the lungs, with many studies reporting overall 5-year survival ranging from 30% to 40%, and the most consistent predictor of survival in these patients is complete resection. The aim of this study is to determine demographics and clinical treatment-related variables associated with long-term (90-month) overall survival in patients with lung metastases undergoing pulmonary metastasectomy from soft tissue sarcomas. A retrospective review was performed of patients who were admitted with lung metastases and underwent thoracotomy for resection, after treatment of the primary tumor. Data were collected regarding primary tumor features, demographics, treatment, and outcome. Patients (n=77) with previous soft tissue sarcomas treated, were submitted to a total of 122 thoracotomies and 273 nodules resected. Median follow-up time of all patients was 36.7 months (range: 10-138 months). The postoperative complication rate was 9.1%, and the 30-day mortality rate was 0%. The 90-month overall survival rate for all patients was 34.7%. Multivariate analysis identified the number of metastases resected, disease-free interval, and complete resection as the independent prognostic factors for overall survival. These results confirm that lung metastasectomy is a safe and potentially curative procedure for patients with

treated primary tumors. A select group of patients can achieve long-term survival after lung resection.

1 INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

O tratamento dos sarcomas de partes moles (SPM) tem se modificado nas últimas décadas, devido principalmente à resultados de estudos clínicos randomizados e controlados. Tais resultados levaram ao aumento substancial na taxa de sobrevida global e sobrevida livre de doença (BRICCOLI et al., 2005; MOCELLIN et al., 2006; SALTZMAN et al., 1993). A ressecção cirúrgica das metástases pulmonares de SPM é atualmente bem aceita como parte de um tratamento potencialmente curativo (KERN et al., 1990; McCARTER et al., 2002; McCORMAK et al., 1979; REHDERS et al., 2008).

O SPM é uma neoplasia rara, com aproximadamente 8.300 novos casos e 4.600 óbitos, ocorrendo anualmente nos Estados Unidos (BRENNAN et al., 2002; LANDIS et al., 1998). A incidência está aumentando em ambos os sexos, mas principalmente nas mulheres. Em 2007 a incidência foi praticamente igual em homens e mulheres, sendo que 4.400 novos casos foram detectados no sexo masculino e 3.900 no feminino (GADGEEL et al., 2009; JEMAL et al., 2007).

Os sarcomas de ossos e de partes moles representam cerca de 1% de todos os cânceres em adultos, porém essa proporção aumenta para 10% nas crianças com menos de 15 anos. Estes tumores constituem o quinto grupo mais comum de neoplasias malignas nesta faixa etária (GOURNEY et al., 1995; HATLEY et al., 1988; HOSSFELD et al., 1993; SULTAN et al., 2009) e o terceiro grupo entre os adolescentes e adultos jovens, sendo superado apenas pelos linfomas e leucemias.

Os sarcomas podem se originar em qualquer local, porém mais da metade desses tumores (60%) se desenvolvem nas extremidades, no retroperitônio em 19%, na parede torácica/abdominal em 15% e cabeça e pescoço em 6% (BORDEN, 2003; CHANG, 1989).

Normalmente, os pacientes com SPM de extremidades têm maior tendência a desenvolverem metástases à distância, quando comparados aos sarcomas em outras localizações, tais como, o sarcoma retroperitoneal ou visceral, os quais tendem a evoluir com recorrências loco regionais (BRENNAN et al., 1989; WEITZ et al., 2003). Numa série de 254 pacientes com metástases pulmonares, Van Geel et al. (1996) demonstraram que extremidades inferiores (34%), tronco (22%) e extremidades superiores (10%), foram os sítios primários mais comuns de SPM. Aproximadamente de 40 a 60% dos pacientes com SPM de alto grau e 5% dos pacientes com SPM de baixo grau desenvolvem metástases à distância (BRENNAN et al., 2004; POTTER et al., 1986). A sobrevida global está ao redor de 50% a 70% em cinco anos após o início do tratamento, sendo que os tumores de extremidades têm prognóstico mais favorável do que aqueles em outras localizações (HOSSFELD et al., 1993; O'SULLIVAN et al., 2003). Os tipos histológicos mais comuns são: fibrohistiocitoma maligno (28%), leiomiosarcoma (12%), lipossarcoma (15%), sarcoma sinovial (10%) e sarcoma de bainha nervosa periférica (6%) (CORMIER et al., 2004; SHCOTTENFELD et al., 1992). Baseado em dados de prevalência, os SPM mais susceptíveis a desenvolverem metástases são: fibrohistiocitoma maligno (23%), sarcoma sinovial (19%) e leiomiosarcoma (15%) (BRENNAN et al., 2002).

Os sarcomas de partes moles são agrupados conforme as suas características histológicas. Para a classificação histológica, deve-se identificar o fenótipo da célula neoplásica, ou seja, a linhagem de diferenciação, classificando-se, então, o sarcoma de acordo com o tecido adulto que mais representa. Dessa forma, o lipossarcoma recebe esta denominação, porque se assemelha ao tecido adiposo normal e não porque tenha se originado a partir dos adipócitos. Na maioria das vezes, os sarcomas podem ser classificados com base em cortes histológicos corados pela hematoxilina-eosina. Em alguns casos, faz-se necessário a utilização de técnicas de imunohistoquímica, de microscopia eletrônica, ou mesmo de estudos citogenéticos para que se

determine sua classificação histogênica (SANTOS et al., 1999). Mazanet et al. (1991) defendem uma controversa idéia de que a classificação histológica dos sarcomas de partes moles não teria importância para a decisão terapêutica, nem para a determinação do prognóstico. Rydholm et al. (1999), observaram a existência de fraca associação entre o tipo histológico e o comportamento clínico dos sarcomas de partes moles. Uma especial atenção foi dispensada ao estudo de fatores prognósticos moleculares patológicos em pacientes com sarcomas de partes moles. Dentre os parâmetros moleculares mais estudados, destacaram-se: as mutações nos genes p53 e MDM2, a atividade proliferativa avaliada pelo índice do Ki-67 (HESLIN et al., 1998) e a expressão alterada do produto do gene do retinoblastoma (pRb) (CANCE et al., 1990; KARPEH et al., 1995). Os estudos procuraram determinar o valor prognóstico destes marcadores moleculares em relação à recidiva e à sobrevida, bem como estabelecer associação entre os mesmos e as características clínico patológicas dos pacientes.

Diferentes estudos demonstraram ampla variabilidade na expressão de marcadores da atividade proliferativa e mutações em genes supressores de tumor, alguns deles evidenciando correlação entre esses marcadores e variáveis clínico-patológicas já estabelecidas (DROBNJAK et al., 1994; KAWAI et al., 1994; KROESE et al., 1990; TOMITA et al., 1993; UEDA et al., 1989, WÜRL et al., 1997). Outro marcador da atividade proliferativa das células é o antígeno nuclear de proliferação celular (PCNA), uma proteína de 36 k-Da, que auxilia a DNA polimerase no ciclo celular. O valor prognóstico da atividade proliferativa medida pelo PCNA foi pouco estudada em pacientes com sarcomas de partes moles. Dreinhofer et al. (1994) estudaram 48 pacientes com fibrohistiocitoma maligno de alto grau, predominantemente localizados em extremidades e observaram que a expressão do PCNA estava diretamente correlacionada com o desenvolvimento de metástases, mesmo em pacientes classificados com grau histológico

semelhante. Entretanto, o real valor clínico e a importância prognóstica destes marcadores ainda permanecem controversos.

O padrão de disseminação de sarcomas de partes moles é classicamente caracterizado pela infiltração de tecidos adjacentes e via hematogênica. O planejamento terapêutico do tumor primário inclui, além do estadiamento, a idade do paciente e suas condições clínicas. Os fatores prognósticos dos sarcomas de partes moles estão relacionados a características clínicas e patológicas. O tamanho do tumor primário, o grau histológico e a profundidade de invasão aparecem como os principais determinantes da história natural dos sarcomas de partes moles (PISTERS et al., 1999, PISTERS et al., 2006). Atualmente estas características definem o estadiamento dos pacientes com sarcomas de partes moles, segundo a recomendação do American Joint Committee on Cancer, definida em 1997. Assim sendo, pacientes com lesões de baixo grau menores do que cinco centímetros e passíveis de ressecção cirúrgica apresentam grande chance de controle local após cirurgia isolada (EILBER et al., 1997). A radioterapia neoadjuvante ou adjuvante associada pode oferecer boas taxas de controle local aos pacientes que apresentam tumores de alto grau operados com cirurgia adequada (PISTERS et al., 2002; LOPES et al., 1999). Para os tumores de alto grau e com dimensões maiores do que 10 centímetros, a quimioterapia neoadjuvante ou adjuvante pode trazer benefícios (EILBER et al., 1997). No momento do diagnóstico, as opções viáveis para o tratamento do tumor primário devem considerar para os pacientes com metástases à distância:

1. Se o tumor é ressecável com margens adequadas, a cirurgia deve ser realizada;
2. Se o tumor não é ressecável com margens adequadas, as combinações de quimioterapia e radioterapia neoadjuvante ou adjuvante são opções válidas;
3. Se o tumor é irressecável, a radioterapia com altas doses associada à quimioterapia é a melhor opção.

O sítio mais comum de metástase à distância é o pulmão, acometido, aproximadamente, em 20% dos pacientes na admissão. Doença metastática de SPM pode acometer os pulmões em até 80% dos casos, independentemente de outros locais envolvidos (CALKINS et al., 1987; KANE et al., 2004). Estima-se que em SPM, a probabilidade de metástase pulmonar isolada durante o seguimento pode variar de 20% a 38% (BILLINGSLEY et al., 1999; CHI et al., 2004; POTTER et al., 1985). Metástases hepáticas, ósseas e cerebrais também são outros sítios preferenciais de disseminação à distância (LAWRENCE et al., 1987). Estudos de autópsia revelaram a presença de metástase pulmonar em até 25-30% dos pacientes com neoplasia (OLLILA et al., 1998), e que a metástase única não significa necessariamente uma doença disseminada, pois o pulmão pode permanecer, durante um período variável, como o único sítio de metástase (FARREL et al., 1935; TURNER et al., 1940).

A taxa de sobrevida em três anos varia de 30% a 42% em pacientes com lesões totalmente ressecadas (BILLINGSLEY et al., 1999). Apesar da ressecção cirúrgica, muitos pacientes morrerão devido a uma segunda recorrência da doença no pulmão (POTTER et al., 1985).

A ressecção cirúrgica das metástases pulmonares foi introduzida como importante forma de tratamento para metástases de uma variedade de tumores sólidos (PROBREGNIAK et al., 1993; RUSCH et al., 1995; YOUNES et al., 1997), incluindo os SPM e osteossarcomas. Várias séries que avaliaram a cirurgia de resgate para doença metastática mostraram taxas de sobrevida em cinco anos que variaram de 5% a 85%, com aceitável morbidade e mortalidade. Estes dados estão demonstrados na Tabela 1.

Tabela 1 - Sobrevida global estimada em cinco anos em pacientes submetidos à metastasectomia pulmonar

Tipo de tumor	Sobrevida pós-metastasectomia pulmonar
Sarcoma de partes moles	18% a 35%
Carcinoma colorretal	25% a 42%
Tumor de células germinativas	30% a 84%
Melanoma maligno	4% a 14%
Carcinoma de células renais	13% a 55%
Carcinoma de mama	14% a 36%

Fonte: De Vita , V; Hellman S; Rosenberg, A. S. Cancer : Principles & Practice of Oncology, Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia; 2005.

A recorrência pulmonar, depois da ressecção cirúrgica, pode ocorrer de 45% a 83% nos pacientes com SPM (BLACKMON et al., 2009; GADD et al., 1993; PASTORINO et al., 1996; CASSON et al., 1992). Na ausência de outro tratamento mais eficaz, a reexploração pode ser oferecida normalmente, embora seu benefício real não esteja claro. Gadd et al. relataram em 1993, que 69% dos pacientes com sarcomas de extremidades recidivaram no pulmão após ressecção pulmonar prévia, num seguimento mediano de 30 meses. Pairolero et al. (1979) observaram recidiva pulmonar em 41% dos pacientes operados. Putnam relatou, em 1992, recidiva local em 83% dos pacientes com seguimento mediano de 76 meses. O Grupo Europeu de Estudo de Sarcomas Ósseos e de Partes Moles (PASTORINO et al., 1996) observou um índice de 45% de recidiva pulmonar nos pacientes com ressecção pulmonar prévia no seguimento mediano de 30 meses. Numa série de 86 pacientes, que foram submetidos a ressecções pulmonares repetidas, do Memorial Sloan-Kattering Cancer Center, as taxas baixas de sobrevida foram

relacionadas aos seguintes fatores: presença > três nódulos, nódulo maior > 2 centímetros e tumores de alto grau (WEISER et al., 2000). A presença de zero a um fator esteve associada com sobrevida de 65 meses, enquanto que de dois a três fatores, a sobrevida foi de dez meses.

O Centro de Dados do Memorial Sloan-Kettering Cancer Center mostrou prospectivamente que dos 3149 pacientes portadores de sarcoma de partes moles avaliados ao longo de 15 anos, 719 (23%) desenvolveram metástases pulmonares. Destes, 248 (8% de todos os pacientes; 34% dos que tiveram metástases), foram submetidos à ressecção completa, sendo que 60% deles apresentaram uma segunda recorrência pulmonar; neste grupo, 50% dos pacientes experimentaram novas ressecções por nova recorrência pulmonar (DOWNEY et al., 2006).

Historicamente, vários relatos de séries de pacientes com sarcomas de partes moles, que desenvolveram metástases pulmonares submetidos a tratamento cirúrgico, discutem cronologicamente os possíveis fatores prognósticos relacionados à sobrevida.

Kelly e Langston (1956) publicaram casuística preliminar de oito pacientes portadores de sarcoma, com intervalo médio livre de doença de 18.2 meses, sobrevida média de 14.2 meses, em cinco anos 0%, sendo que a maior sobrevida foi de 33 meses. Nesta mesma época (1958), Jensik e Hazel relataram série de 14 pacientes com SPM e metástases pulmonares, com intervalo médio livre de doença de 58.6 meses e sobrevida média de 11.6 meses, ressaltando, dessa forma, a importância do tempo decorrido entre o diagnóstico do tumor primário e o surgimento da metástase pulmonar.

Edlich et al., (1966) publicaram resultados baseados na experiência de 18 pacientes portadores de SPM, dos quais: sete (38.9%) estavam vivos ao final de cinco anos; três destes pacientes morreram de recorrência da doença após a ressecção pulmonar em seis, nove e 11 anos, respectivamente, enfatizando que a sobrevida de cinco anos não significa necessariamente cura.

Em 1971, Turney e Haight relataram numa casuística de 15 pacientes com SPM,

submetidos à metastasectomia pulmonar, com sete sobreviventes (46.7%) em cinco anos, sendo que dez pacientes tinham lesão única, e neste grupo, seis (60%) sobreviveram por cinco anos. Este resultado significativo pode ser explicado pelo longo intervalo livre de doença, ou seja, média de 88 meses.

Feldman et al., (1972) relataram metastasectomia pulmonar em 40 pacientes portadores de sarcomas (50% osteosarcomas), sendo que a lobectomia pulmonar foi realizada em 14 pacientes e a pneumonectomia em 13, com sobrevida cumulativa em cinco anos de 33.8%. Neste relato, o fator prognóstico mais importante estava relacionado ao intervalo livre de doença, com média de 37.2 meses e mediana de 19 meses.

Huang et al., (1977) publicaram resultados de 24 pacientes portadores de SPM, que foram submetidos à metastasectomia pulmonar e, observaram sobrevida mediana de 22.2 meses, intervalo livre de doença < 13 meses, tempo de dobra tumoral < 40 dias – o qual era medido pela radiografia simples do nódulo tumoral com intervalo mínimo de 14 dias (COLLINS et al.,1956; JOSEPH et al.,1971) - e metástases múltiplas. Esses resultados foram indicadores de mau prognóstico.

Numa publicação de impacto realizada por Pailorero et al., (1979), 112 pacientes, com sarcoma não-osteogênico, foram submetidos à metastasectomia pulmonar, para os quais a sobrevida em cinco anos foi de 29% e com sobrevida mediana de 18 meses. Nesta série, os fatores indicadores de pior prognóstico foram intervalo livre de doença < 12 meses ($p < 0.001$) e recorrência extrapulmonar ($p = 0.01$). Igualmente relevante, foi a observação de que a sobrevida não tinha sofrido uma mudança substancial para os pacientes portadores de sarcoma não-osteogênico, tratados por toracotomia, nos últimos 35 anos (1941-1976).

Resultados expressivos foram expostos por Roth (1984) et al., quando analisaram 67 pacientes portadores de SPM submetidos à metastasectomia pulmonar e, evidenciaram os

seguintes fatores prognósticos relacionados à sobrevida pós-operatória: número de nódulos ≤ 4 (mediana 23 meses) à avaliação radiológica pré-operatória, intervalo livre de doença > 12 meses (mediana 30 meses) e tempo de dobra tumoral ≥ 20 dias (mediana 22 meses).

Desta mesma forma, Putman et al. (1992) reportaram os fatores determinantes de maior sobrevida em cinco anos (mediana 25 meses; 25.8% em cinco anos) de 58 pacientes com SPM, que foram submetidos à ressecção de metástases pulmonares: intervalo livre de doença > 12 meses; tempo de dobra tumoral > 40 dias; lesões unilaterais à avaliação radiológica pós-operatória; \leq três nódulos em tomografia computadorizada de tórax pré-operatória; \leq dois nódulos ressecados e histologia do tumor primário (fibrohistiocitoma maligno x outros). Curiosamente, o fator prognóstico de maior impacto na análise multivariada estava relacionado ao número de nódulos (> 4) evidenciados à tomografia computadorizada de tórax.

Brennan et al. (1993) demonstraram a importância da cirurgia em estudo com 716 pacientes, em que a sobrevida mediana para os submetidos à ressecção completa (83%) foi de 33 meses, e aos que não foram tratados cirurgicamente, foi de 11 meses ($p < 0.001$). Ainda merecem destaque como fatores de bom prognóstico: pacientes com o intervalo livre de doença > 12 meses, pacientes portadores $<$ três metástases e maior tempo de dobra tumoral.

Downey (2000) ressaltou a importância da reexploração cirúrgica nos pacientes com nova recidiva pulmonar, em que a sobrevida para os casos operados, pelo menos duas vezes, foi de 42.8 meses, com estimativa de 36% em cinco anos. Nesta série, os fatores mais importantes correlacionados com melhor sobrevida foram re-ressecção completa, menos de três nódulos ressecados, e maior nódulo ressecado ≤ 2 cm ($p = 0.003$).

Smith (2008) revisou resultados em 94 pacientes com SPM e salientou que a ressecção completa (margens microscópicas negativas) e o intervalo livre de doença ≥ 25 meses foram

fatores associados à melhor sobrevida, enquanto que características dos pacientes, padrão dos tumores, local da recorrência e terapia adjuvante, não afetaram significativamente a sobrevida.

Atualmente, sabemos que fatores prognósticos tais como: ressecabilidade dos nódulos, tempo de dobra tumoral, número de nódulos em tomografia computadorizada de tórax pré-operatória, número de nódulos ressecados, idade, tipo histológico do tumor primário, lateralidade dos nódulos e intervalo livre de doença (YOUNES et al., 2009; ABDALLA et al., 2002; TEMPLE et al., 2002; CASSON et al., 1992), podem influenciar a evolução dos pacientes.

Roth et al. (1985) observaram uma sobrevida em cinco anos de 25.8% em 69 pacientes submetidos à ressecção pulmonar, sendo que os fatores prognósticos associados com maior sobrevida foram: tempo de dobra tumoral maior do que 40 dias, menos do que três nódulos em tomografia computadorizada pré-operatória, dois nódulos ou menos ressecados, presença de doença unilateral e histologia do tumor. Saltzman et al. (1993) relataram sobrevida de 39% em 49 pacientes operados, sendo que o melhor prognóstico estava relacionado ao tamanho dos nódulos ressecados (menor do que dois centímetros), intervalo livre de doença maior do que dois anos e número de nódulos ressecados menor do que três. Huth et al. (1980) publicaram série, na qual a sobrevida em cinco anos estava ao redor de 40%, e que o prognóstico dos pacientes estava relacionado ao tempo de dobra tumoral, intervalo livre de doença e número de nódulos ressecados. Se por um lado a ressecção cirúrgica estabeleceu-se como forma de tratamento amplamente aceito para as metástases pulmonares, por outro, os critérios para a seleção de pacientes permanecem controversos.

Além disso, avanços recentes na quimioterapia têm mudado as indicações convencionais para a cirurgia. Para alguns tipos de tumores, a metastasectomia pulmonar é realizada para prolongar a expectativa de vida, enquanto em outros, é útil para o reestadiamento da doença, ou mesmo para orientar a quimioterapia (REHDERS et al., 2008; STERNBERG et al., 2007).

A primeira ressecção cirúrgica de metástase pulmonar é creditada a Weinlechner, o qual, em 1882, como parte de uma ressecção cirúrgica de tumor primário de parede torácica, casualmente ressecou um nódulo pulmonar metastático como procedimento complementar. No entanto, a ressecção pulmonar para doença metastática foi primeiramente relatada como procedimento independente na literatura médica por Divis na Europa em 1926 e Torek nos Estados Unidos em 1930. Em 1927, TUDOR realizou em Londres uma ressecção sublobar para nódulo metastático proveniente de um sarcoma de membro inferior. Este paciente permaneceu vivo por 18 anos após a metastasectomia.

Em 1933, na América do Norte, foi realizada por Barney e Churchill, a ressecção de uma massa solitária removida por lobectomia, comprovada posteriormente como metástase de carcinoma de células renais. O paciente foi, então, submetido à nefrectomia para remoção do tumor primário e sobreviveu livre de doença por 23 anos.

Em 1947 Alexander e Haight revisaram 24 pacientes (16 carcinomas e oito sarcomas) submetidos à metastasectomia pulmonar e discutiram inicialmente os critérios da seleção. Esta série também continha o primeiro relato de metastasectomia metacrônica, sendo que o paciente permaneceu livre de doença por 14 anos após a segunda ressecção. Curiosamente nesta época, a imensa maioria (80%) dos pacientes era submetida à lobectomia ou pneumonectomia para ressecção das metástases pulmonares, quando as taxas de mortalidade pós-operatória estavam ao redor de 10% (PASTORINO et al., 2002).

Ressecções simultâneas e múltiplas de metástases pulmonares sincrônicas foram descritas por Mannix em 1953. Nesta ocasião foi relatada, primeiramente, a ressecção de seis lesões através de uma lingulectomia e segmentectomia basal realizadas num mesmo ato cirúrgico.

A revisão da Clínica Maio entre 1942 e 1962, baseada em 205 pacientes, ressaltou o valor das ressecções econômicas e as limitações do estadiamento pré-operatório (THOMFORD et al.,

1965). Nesta série, a probabilidade de sobrevida em cinco anos era de 30% e não houve diferenças entre pacientes com metástases únicas ou múltiplas.

Em 1979, Mccomarck et al. relataram a experiência do Memorial Sloan-Katterring Cancer Center, por meio de resultados obtidos em 402 pacientes e 622 toracotomias, com sobrevidas bastante razoáveis de acordo com critérios de seleção estabelecidos previamente.

O Registro Internacional de Metástases Pulmonares publicou em 1997 (PASTORINO et al., 2002), através de dados retrospectivos e prospectivos, a experiência baseada numa casuística de 5206 pacientes operados em 18 centros nos EUA, Europa e Canadá. Com seguimento mediano de 46 meses, observou-se em pacientes com ressecção completa, uma sobrevida de 36% em cinco anos, 26% em 10 anos e 22% em 15 anos. As sobrevidas para os pacientes com ressecção incompleta foram de 13% em cinco anos e 7% em dez anos, com mediana de 15 meses.

A análise dos dados deste importante estudo também permitiu a elaboração de um modelo prognóstico contendo quatro grupos:

Grupo 1: metástase ressecável, intervalo livre de doença > 36 meses e metástase única (ou sem fator de risco);

Grupo 2: metástase ressecável, intervalo livre de doença < 36 meses ou múltiplas metástases (ou um fator de risco);

Grupo 3: metástase ressecável, intervalo livre de doença < 36 meses e múltiplas metástases (ou dois fatores de risco);

Grupo 4: metástases irressecáveis.

Dessa forma, os fatores prognósticos de maior impacto estavam relacionados ao intervalo livre de doença maior do que 36 meses, lesão única e possibilidade de ressecção completa das lesões. Estes fatores prognósticos foram testados para vários tipos de tumores primários e

mostraram-se significativos em cada tipo específico. Assim sendo, a sobrevida foi diferente para os quatro grupos e estão demonstrados na Tabela 2:

Tabela 2 - Sobrevida de acordo com o grupo prognóstico do Registro Internacional de Metástases Pulmonares

GRUPO	SOBREVIDA MEDIANA (meses)
I	61
II	34
III	24
IV	14

A decisão de encaminhar o paciente para o tratamento cirúrgico deve ser multidisciplinar, e os critérios mais relevantes para indicação cirúrgica incluem:

- Tumor primário controlado ou controlável;
- Lesões totalmente ressecáveis;
- Ausência de doença extrapulmonar;
- Falta de terapia sistêmica mais eficaz;
- Reserva clínica suficiente para tolerar tal procedimento.

Geralmente, estes fatores definem pacientes que têm melhor sobrevida a longo prazo, mas não constituem critérios absolutos pelos quais são selecionados, pois muitas séries incluem pacientes com ampla variedade de tumores primários (ALEXANDER e HIGHT, 1947;

PASTORINO et al., 2002; REHDERS et al., 2008; SKINNER et al., 1992; YANO et al., 2009).

O comportamento biológico dos sarcomas, expresso pela tendência à metástase hematogênica precoce, pode explicar a necessidade do tratamento sistêmico. Alguns autores acreditam que esta modalidade de tratamento oferece mais eficácia na doença macroscópica e micrometastática (PISTERS et al., 2004).

Neste sentido, drogas como doxorubicina e ifosfamida são as drogas mais eficazes, quando utilizadas como agente único ou em combinação e administradas após o tratamento cirúrgico. O índice de resposta objetiva pode variar de 16% a 36% (GREENALL et al., 1986; SPIRA et al., 2002). Regimes combinados, normalmente contendo antraciclinas, podem oferecer respostas de 35% a 60%, no entanto, apresentam toxicidade maior (BORDEN et al., 2004). Sugarbaker et al. (1993) observaram taxa de resposta objetiva em 30% e uma sobrevida mediana de 17% em cinco anos, para pacientes com metástases pulmonares tratados exclusivamente com quimioterapia.

Van Glabekke et al. (1999) observaram em 2185 pacientes com doença avançada/metastática tratados com regimes combinados, que a sobrevida em cinco anos também foi favoravelmente afetada por fatores, como: baixo grau histológico, longo intervalo livre de doença e baixa faixa etária. Resultados preliminares utilizando-se novos regimes como docetaxel com ou sem gemcitabina, ifosfamida com etoposide e cisplatina, ainda estão sob a avaliação de estudos controlados (CANTER et al., 2007; HESLEY et al., 2002).

Enquanto a quimioterapia adjuvante aumentou a sobrevida, livre de doença nos sarcomas de partes moles, de 27% para 60% (BLAY et al., 2002; PASTORINO et al., 1997), outros desafios ainda permanecem, como a necessidade de amputação do membro nos sarcomas de extremidades, com o intuito de se obter controle do tumor primário. Infelizmente nenhum estudo controlado comprovou qual esquema quimioterápico, se combinado ou não ao tratamento

cirúrgico, ofereceu vantagens na sobrevida dos pacientes com sarcoma de partes moles. A quimioterapia utilizada na forma de tratamento neoadjuvante ganhou adeptos e pode oferecer as seguintes vantagens:

- Tratamento precoce das micrometástases existentes em grande parte dos pacientes já na época do diagnóstico, observado no estudo do Memorial Sloan Kattering Cancer Center, informação esta não confirmada por estudos subsequentes comparativos (LINK et al., 1986; PORTER et al., 2004; ROSEN et al., 1983).
- Redução do tumor primário, permitindo controle local com procedimentos menos radicais e, conseqüentemente, maior preservação dos membros, em até 60% dos pacientes (BACCI et al., 1995; BRENNAN et al., 2005).
- Estudos da resposta *in vivo* à quimioterapia instituída podem predizer a sobrevida e realizar ajustes à quimioterapia adjuvante para regimes diferentes ou mais sensíveis (PISTERS et al., 2006).
- Identificar grupo de pacientes que não respondem ao tratamento neoadjuvante, evitando assim, as toxicidades do tratamento adjuvante (CANTER et al., 2007).

Mudanças ocorreram no manejo terapêutico dessas neoplasias, tanto nos tumores primários como na doença metastática. É imprescindível a abordagem multidisciplinar por especialistas experimentados, como: oncologistas, cirurgiões oncológicos, patologistas, radioterapeutas, enfermeiras e especialistas em reabilitação, visando desta forma, assegurar aumento de sobrevida e qualidade de vida aos pacientes (SALTZMAN et al., 1993).

A maioria dos estudos na literatura médica analisa resultados coletados da metastasectomia pulmonar numa população de pacientes, após um período longo de tempo, quando o tratamento, diagnóstico e seguimento sofreram alterações, mas não resultaram em

conclusões sólidas.

Nenhum dos estudos prospectivos inclui grupos controlados ou randomização, comparando cirurgia com outra forma de tratamento. Todos os dados retrospectivos são suscetíveis a deficiências de análise, tais como viés de seleção dos pacientes. Além disto, estudos de metastasectomia pulmonar normalmente combinam pacientes que são submetidos a vários tipos de tratamento, diferem em esquemas quimioterápicos de indução e frequentemente não há distinção entre os tipos histológicos (ex. liposarcomas e condrosarcomas), os quais poderão ser distintos entre agressividade e resposta ao tratamento (DOWNEY, 2006).

A dificuldade em definir fatores prognósticos para selecionar pacientes que tenham se beneficiado do procedimento durante um intervalo curto, submetidos a protocolos rígidos e numa única instituição, nos conduziram a idealizar esta pesquisa detalhada.

2 OBJETIVOS

2 OBJETIVOS

Este estudo tem o intuito de identificar as variáveis clínicas e demográficas relacionadas ao prognóstico dos pacientes portadores de metástases pulmonares de sarcomas de partes moles, que foram submetidos à ressecção cirúrgica radical, assim como determinar as taxas de sobrevida global.

3 MÉTODO E CASUÍSTICA

3 MÉTODO E CASUÍSTICA

3.1 Método

Este estudo consiste na análise retrospectiva, por meio da revisão de prontuários de pacientes com diagnóstico de sarcoma de partes moles, os quais apresentaram metástases pulmonares sincrônicas e metacrônicas e que foram submetidos a tratamento cirúrgico.

No período de janeiro de 1990 a dezembro de 2006, foram operados pelo Departamento de Cirurgia Torácica do Hospital do A.C. Camargo 77 pacientes com metástases pulmonares de SPM, constituindo estes o objetivo do presente estudo.

3.1.1 Critérios de seleção dos pacientes candidatos à ressecção pulmonar

Como rotina do Departamento de Cirurgia Torácica, os pacientes elegíveis para cirurgia obedeciam aos critérios descritos na Tabela 3.

Tabela 3 – Características de elegibilidade para ressecção pulmonar de metástases pulmonares

Tumor primário controlado ou controlável
Ausência de doença extrapulmonar
Nódulos passíveis de ressecção completa, em avaliação radiológica pré-operatória com tomografia computadorizada de tórax
Condições clínicas compatíveis com o procedimento proposto e qualidade de vida aceitável e adequada após tal procedimento
Ausência de tratamento sistêmico mais eficiente do que a cirurgia para a doença em questão.

Da mesma forma, como rotina do Departamento de Cirurgia Torácica, foram realizados rotineiramente, anamnese, investigação exaustiva sobre os diversos aparelhos e exame físico, com o intuito de se descartar doença tumoral disseminada. A evolução do tumor primário foi avaliada minuciosamente pelo departamento de origem do paciente, para a confirmação de seu controle. Mesmo que assintomáticos, os pacientes foram submetidos ao estadiamento geral (tomografias computadorizadas de tórax, abdômen, crânio e cintilografia óssea) para identificação de eventuais metástases assintomáticas extratorácicas ou em sítios de disseminação menos frequentes.

3.1.2 Cirurgia

Os pacientes foram submetidos à cirurgia sob anestesia geral, com intubação traqueal, utilizando-se, sempre que possível, cânula de duplo lúmen para isolamento do pulmão a ser operado. Os pacientes com nódulos unilaterais foram submetidos à toracotomia lateral,

abordando-se somente o hemitórax acometido. Pacientes com nódulos bilaterais foram submetidos à toracotomia lateral estagiada, isto é, duas toracotomias com intervalo de duas a três semanas entre elas. A abordagem iniciou-se sempre pelo pulmão com menor chance de ressecabilidade dos nódulos, quer pelo grande número de nódulos identificados pela tomografia computadorizada pré-operatória, seja pela posição desfavorável em relação ao hilo pulmonar, ou ainda pelo tamanho da lesão. Imediatamente após a toracotomia, iniciava-se o procedimento por inventário minucioso da cavidade pleural e do mediastino, com o intuito de descartar-se metástases extrapulmonares. Após esta avaliação inicial, procedia-se à palpação cuidadosa de todos os lobos. Em seguida, realizava-se a ressecção sistemática dos nódulos, de forma a se poupar o máximo de parênquima pulmonar adjacente, porém ao mesmo tempo proporcionando margem macroscópica segura (1cm). Os procedimentos utilizados foram, sempre que tecnicamente possível, a ressecção em cunha e a segmentectomia pulmonar (anatômica ou não anatômica). Ressecções de maior porte, como a lobectomia ou a pneumonectomia, foram reservadas para situações especiais, ou seja, nódulos ou massas centrais, maior número de nódulos num mesmo lobo ou lesões com dimensões que não permitiam ressecções econômicas.

Os nódulos ressecados foram encaminhados ao Departamento de Anatomia Patológica do Hospital do Câncer A.C. Camargo, e quando necessário, procedia-se à biópsia de congelação. Completada a revisão da cavidade torácica, fechava-se a toracotomia após drenagem pleural sob selo d'água. O paciente, então, era encaminhado à recuperação anestésica ou para Unidade de Terapia Intensiva quando indicada. A alta hospitalar ocorria quando o paciente apresentava-se em boas condições clínicas e após a retirada do dreno torácico. Os pacientes retornavam ao ambulatório de cirurgia torácica em sete dias após a alta hospitalar, portando uma radiografia de tórax.

3.1.3 Seguimento

Após a ressecção cirúrgica das metástases pulmonares, os pacientes foram seguidos através de história e exame físico em todos os retornos. Realizou-se radiografia de tórax a cada três meses durante os dois anos após a ressecção cirúrgica, e após esta fase, de seis em seis meses. Em retornos alternados, tomografias computadorizadas de tórax eram obtidas a cada três meses nos primeiro e segundo anos e, então, passando-se para seis meses nos anos consecutivos.

Novas lesões que se modificaram pelas radiografias, eram consideradas suspeitas para metástases, sendo posteriormente avaliadas com tomografia computadorizada de tórax. Caso a(s) lesão(ões) fosse(m) confirmada(s) nestas avaliações, o paciente era considerado candidato ao tratamento cirúrgico e um novo estadiamento completo era realizado. Estes mesmos critérios foram utilizados para avaliar cada (provável) recorrência. A Tabela 4 mostra a rotina de seguimento.

Tabela 4 – Rotina de seguimento pós-operatório dos pacientes submetidos à ressecção de metástases pulmonares no Departamento de Cirurgia Torácica do Hospital A.C. Camargo

TEMPO	HISTÓRIA/ EXAME FÍSICO	RX TÓRAX	TC TÓRAX
1 mês	X	X	
3 meses	X		X
6 meses	X	X	
1 ano	X		X
3/3 meses	X	X(ou)	X
2 anos	X		X
6/6 meses	X	X(ou)	X
5 anos	X		X
12/12 meses	X	X	

3.1.4 Fatores prognósticos de sobrevida

Os seguintes fatores foram ser avaliados individualmente em cada paciente:

Sexo: masculino e feminino

Faixa etária: foram incluídas todas as idades e divididas em duas faixas etárias: até 45 anos, maior de 45 anos.

Topografia do tumor primário: conforme o sítio do tumor primário, os pacientes foram classificados em dois grupos: tumores de extremidades e outras localizações (normalmente visceral).

Quimioterapia neoadjuvante (antes da ressecção do tumor primário): considerando-se os pacientes submetidos a algum esquema de quimioterapia pré-operatória, estes foram divididos em dois grupos: pacientes submetidos à quimioterapia neoadjuvante e pacientes não submetidos à quimioterapia neoadjuvante.

Quimioterapia adjuvante (depois da ressecção do tumor primário): considerando-se os pacientes que foram submetidos a algum tipo de quimioterapia pós-operatória, estes foram, então, classificados da mesma forma que o item anterior: pacientes submetidos à quimioterapia adjuvante e pacientes não submetidos à quimioterapia adjuvante.

Intervalo livre de doença: intervalo definido como o tempo decorrido entre a ressecção do tumor primário até a data do diagnóstico da recidiva pulmonar. Desta maneira, dividimos os pacientes em dois grupos: aqueles com recidiva pulmonar em até 16 meses e pacientes diagnosticados com metástases após 16 meses ou mais.

Lateralidade do envolvimento pulmonar pelas metástases: considerando-se os pacientes com metástases pulmonares operados, classificamos o envolvimento pulmonar em dois tipos: pacientes com metástase unilateral (direito ou esquerdo), quando houve acometimento somente de um pulmão e o grupo de pacientes com metástases em ambos os pulmões, ou seja, bilateral (direito e esquerdo).

Número de nódulos identificados nas imagens pré-ressecção pulmonar: foram identificadas e numeradas todas as imagens compatíveis com nódulos pelo radiologista em tomografia computadorizada de tórax de cortes finos na fase pré-operatória.

Número de nódulos metastáticos ressecados: considerando-se o número de metástases ressecadas à primeira toracotomia, dividimos os pacientes em três grupos: pacientes submetidos à ressecção de até um nódulo à toracotomia inicial, pacientes submetidos à

ressecção de dois a quatro nódulos, e finalmente aqueles que foram submetidos à ressecção de mais de quatro nódulos.

Tamanho do maior nódulo ressecado na última toracotomia: medida em centímetros do maior nódulo metastático ressecado à segunda toracotomia, após mensuração à anatomia patológica.

Número de toracotomias: os pacientes foram analisados de acordo com o número de operações e reoperações a que foram submetidos para ressecção das metástases pulmonares: uma toracotomia, duas toracotomias e maior ou igual a três toracotomias.

Tipo de ressecção pulmonar: considerando-se a extensão da ressecção pulmonar a que foram submetidos os pacientes, a dividimos em três categorias: pacientes que foram submetidos à pneumectomia ou lobectomia, os que foram submetidos à segmentectomia ou ressecção em cunha, e pacientes que foram submetidos à toracotomia exploradora por apresentarem algum critério de irressecabilidade.

Ressecabilidade das metástases pulmonares à última toracotomia: analisando-se a última toracotomia realizada, os pacientes foram divididos em duas categorias: os pacientes submetidos à metastasectomia completa, quando foi possível ressecar todos os nódulos pulmonares com margem microscópica negativa e os pacientes submetidos à ressecção incompleta, quando não foi possível a ressecção de todas as metástases, seja pela sua extensa disseminação pelo pulmão, pela invasão direta de estruturas adjacentes, como o mediastino ou hilo pulmonar, ou ainda pela presença de implantes pleurais.

Associação de quimioterapia ao tratamento cirúrgico das metástases: os pacientes foram analisados de acordo com a associação de quimioterapia à ressecção cirúrgica das metástases, sendo classificados em: pacientes submetidos somente ao tratamento cirúrgico das metástases, pacientes submetidos à quimioterapia pré-operatória da metastasectomia

pulmonar e pacientes submetidos à quimioterapia pós-ressecção da metastasectomia pulmonar.

3.2 Casuística

3.2.1 Critérios de inclusão dos pacientes

Foram consideradas como características essenciais para que os pacientes fossem incluídos neste presente estudo:

- Todos os pacientes com sarcomas de partes moles admitidos no Hospital do Câncer A. C. Camargo, de janeiro de 1990 a dezembro de 2006, que foram submetidos à metastasectomia pulmonar no Departamento de Cirurgia Torácica;
- Metástase(s) pulmonar(es) de sarcoma de partes moles confirmada(s) pelo laudo anátomo-patológico contido nos prontuários.

3.2.2 Dados clínicos da população de pacientes com sarcomas de partes moles e metástases pulmonares no HACC no período de 1990 a 2006

Entre os 77 pacientes coletados no presente estudo, 37 pertenciam ao sexo masculino (48,1%) e 40 (51,9%) eram do sexo feminino. A idade mediana foi de 52,5 anos, variando de 4,5 a 89,1 anos e média de 57,2 anos.

Com relação à localização anatômica do tumor primário, as extremidades foram mais frequentemente comprometidas, sendo estas as localizações presentes em 66 (85,7%) pacientes. Onze pacientes (14,3%) tinham o tumor situado em outras localizações, sendo estas normalmente

viscerais ou no retroperitônio. Em 64 pacientes (83,1%) foram revisadas a histologia do tumor primário, assim como o grau histológico. No restante dos pacientes, tais análises não puderam ser recuperadas devido à falta de informações nos prontuários médicos, ou ainda, devido à presença de pacientes que foram operados em outros hospitais. As características histológicas dos tumores primários, assim como o grau histológico, estão demonstrados nas tabelas 5 e 6.

Tabela 5 - Distribuição do tipo histológico do tumor primário em 77 pacientes portadores de sarcomas de partes moles com metástase(s) pulmonar(es) tratados com ressecção cirúrgica

TIPO HISTOLÓGICO	n	%
Fibrohistiocitoma maligno	15	23,4
Liposarcoma	11	17,1
Fibrosarcoma	10	15,6
Sarcoma sinovial	9	14,0
Leiomiomasarcoma	8	12,5
Sarcoma fusocelular	5	7,8
Sarcoma epitelióide	2	3,1
Rabdomiosarcoma	2	3,1
Angiosarcoma	1	1,5
Hemangiopericitoma	1	1,5
Indeterminados	13	16,9
Total	77	100

Tabela 6 - Distribuição do grau histológico do tumor primário em 77 pacientes portadores de sarcomas de partes moles com metástase(s) pulmonar(es) tratados com ressecção cirúrgica

GRAU HISTOLÓGICO	n	%
Alto	50	78,1
Moderado	8	12,5
Baixo	6	9,3
Indeterminados	13	16,9
Total	77	100

No que se refere à quimioterapia neoadjuvante, no período que antecedia a cirurgia do tumor primário, 26 (33,8%) pacientes foram submetidos a esta modalidade de tratamento, e 51 (66,2%) não foram submetidos à neoadjuvância.

Quanto à quimioterapia adjuvante, 59 (76,6%) pacientes não foram submetidos à quimioterapia após a ressecção do tumor primário e 18 (23,4%) pacientes realizaram tal tratamento. Os esquemas de quimioterapia utilizados ficaram a critério do oncologista clínico.

Descrevemos a distribuição das variáveis demográficas, clínicas e de tratamento do tumor primário dos 77 pacientes com metástases pulmonares de sarcomas de partes moles, submetidos à ressecção cirúrgica, nas tabelas 7 e 8.

Tabela 7 - Distribuição das variáveis demográficas e clínicas dos 77 pacientes com metástase(s) pulmonar(es) de sarcoma de partes moles tratados com ressecção cirúrgica da(s) metástase(s) pulmonar(es)

VARIÁVEL	CATEGORIAS	n	%
Sexo	Masculino	37	48,1
	Feminino	40	51,9
Faixa Etária	≤ 45 anos	35	45,5
	>45 anos	42	54,5
Localização	Extremidades	66	79,2
	Outras	11	20,8

Tabela 8 - Distribuição das variáveis relacionadas ao tratamento do tumor primário dos 77 pacientes com sarcoma de partes moles, submetidos à ressecção cirúrgica da(s) metástase(s) pulmonar(es)

VARIÁVEL	CATEGORIAS	n	%
Quimioterapia	Realizada	26	33,8
Neoadjuvante	Não realizada	51	66,2
Quimioterapia	Realizada	18	23,4
Adjuvante	Não realizada	59	76,6

De acordo com o intervalo livre de doença, 31 (40,3%) pacientes apresentaram metástases até 16 meses e 46 (59,7%) pacientes, após 16 meses, a partir do tratamento do tumor primário, com mediana de 16,6 meses.

Quanto ao número de nódulos presentes na tomografia de tórax no pré-operatório da

ressecção pulmonar, 27 (35,1%) pacientes apresentaram um nódulo, 20 (25,8%) entre dois e quatro, e 30 (40,1%) mais do que quatro nódulos.

No que diz respeito à lateralidade dos nódulos presentes na tomografia de tórax no pré-operatório da ressecção pulmonar, 24 (31,2%) pacientes apresentaram os nódulos no pulmão direito, 15 (19,5%) no pulmão esquerdo, e 38 (49,4%) em topografia bilateral.

Com relação à realização de tratamento antes da ressecção pulmonar das metástases pulmonares, 62 (80,5%) pacientes não o fizeram e 15 (19,5%) realizaram algum tipo de tratamento, sendo que a quimioterapia foi a modalidade utilizada. Sete pacientes (9,1%) não apresentaram resposta ao tratamento de pré-ressecção, sete (9,1%) mostraram resposta parcial, e um (1,3%) paciente apresentou resposta radiológica completa.

Todos os pacientes foram operados mediante toracotomia póstero-lateral, sendo que 35 (48,6%) pacientes foram submetidos a apenas uma toracotomia para a ressecção dos nódulos pulmonares, 24 (33,3%) pacientes a duas toracotomias, e 13 (18,1%) pacientes foram submetidos a três ou mais toracotomias. Em cinco pacientes não encontramos relato sobre o número de toracotomias realizadas. No total, foram realizados 122 procedimentos em 72 pacientes (média de 1,6 cirurgias/paciente)

Trinta e oito pacientes (49,4%) tinham doença bilateral e, portanto, sofreram toracotomias bilaterais estagiadas. Trinta e nove (50,6%) pacientes foram submetidos à toracotomia unilateral. As complicações pós-operatórias foram mínimas, estando presentes em sete (9,1%) pacientes. Destes, atelectasia, febre e fistula aérea com drenagem pleural prolongada (maior que sete dias), foram as responsáveis pela morbidade encontrada nesta população. A maioria dos pacientes (90,9%) não apresentou quaisquer complicações relacionadas ao método. Não houve óbito relacionado ao procedimento no período pós-operatório, ou seja, nos 30 dias subsequentes à cirurgia para a ressecção dos nódulos.

Com relação ao número de nódulos ressecados, 27 (35,1%) pacientes foram submetidos à ressecção de um nódulo, 28 (36,4%) pacientes tiveram entre dois e quatro nódulos ressecados e 22 (28,5%) foram submetidos à ressecção de mais de quatro nódulos pela toracotomia. No total, 273 nódulos foram ressecados, com uma média de 3,5 nódulos por toracotomia.

No que diz respeito ao número de nódulos malignos ressecados, 43 (55,9%) tinham apenas um nódulo maligno, 20 (26%) entre dois e quatro, e 14 (18,1%) apresentaram mais do que quatro nódulos malignos ressecados.

Ainda acerca dos nódulos pulmonares ressecados, 21 (27,4%) pacientes apresentaram nódulos de dimensões com até dois centímetros, 38 (49,8%) entre dois e quatro centímetros, e 18 (22,8%) pacientes tiveram nódulos ressecados maiores do que quatro centímetros.

Com relação à última toracotomia realizada para a ressecção das metástases pulmonares, 61 (79,2%) pacientes tiveram a ressecção completa de suas metástases e em 16 (19%) pacientes a ressecção foi incompleta, na maioria das vezes devido ao número excessivo de nódulos encontrados no intra-operatório.

No que diz respeito ao tipo de cirurgia realizada, 63 (81,8%) dos pacientes foram submetidos a ressecções sublobares, como a ressecção em cunha ou segmentectomia pulmonar. Em dez (15,6%) pacientes foi necessária a lobectomia para a ressecção completa das metástases, devido à sua posição ou tamanho, e em dois (2,6%) pacientes não foi possível a ressecção completa das metástases. Nesta população de pacientes, nenhuma pneumonectomia foi necessária para a ressecção das metástases.

A distribuição das variáveis relacionadas ao tratamento cirúrgico das metástases pulmonares encontra-se representada na tabela 9.

Tabela 9 - Distribuição das variáveis relacionadas ao tratamento cirúrgico da(s) metástase(s) pulmonar(es) dos 77 pacientes com sarcoma de partes moles

VARIÁVEL	CATEGORIAS	n	%
Intervalo livre de doença	≤ 16 meses	31	40,3
	>16 meses	46	59,7
Número de toracotomias	1	35	48,6
	2	24	33,3
	≥3	13	18,1
Acometimento pulmonar na tomografia de tórax	Unilateral	39	50,7
	Bilateral	38	49,7
Número de nódulos ressecados	1	27	35,1
	2-4	28	36,4
	>4	22	28,5
Ressecabilidade na última toracotomia	Completa	61	79,2
	Incompleta	16	20,8
Tipo de ressecção	Cunha/segmentectomia	63	81,8
	Lobectomia	12	15,6
Seguimento	Toracotomia exploradora	2	2,6

Todos os pacientes foram acompanhados após o final do tratamento oncológico, ou seja, dezembro de 2006. O tempo de seguimento dos 77 pacientes variou de 10 a 138 meses, com a mediana de 36,7 meses. O tempo de seguimento foi calculado a partir da data de admissão no

Hospital AC Camargo até a data da última avaliação clínica. As características quanto ao estado dos pacientes na última atualização estão demonstradas na tabela 10.

Tabela 10 - Estado dos 77 pacientes com metástase(s) pulmonar(es) de sarcoma de partes moles submetidos à ressecção cirúrgica na data do último seguimento

ESTADO	n	%
Vivo sem doença	13	16,9
Vivo com doença	16	20,8
Morto pela doença	30	39
Perdidos de seguimento	18	23,4

3.3 Avaliação Estatística

Todos os dados coletados dos prontuários dos pacientes foram transcritos para ficha padronizada e tabulados em banco de dados do programa “Excel 7.0, 2000 - Microsoft Office”. A análise estatística foi realizada através do programa estatístico “SPSS 11.5 for Windows, 2000”.

Calculamos, inicialmente, as frequências de todas as variáveis estudadas. Os cálculos de sobrevida foram realizados através do método de Kaplan-Meier, a partir das datas da toracotomia inicial até a data da última informação obtida na atualização dos dados dos pacientes (KAPLAN; MEIER, 1958). As curvas de sobrevida foram comparadas entre si através dos testes de Log Rank e Breslow. Foram calculadas a sobrevida global para todos os pacientes submetidos à ressecção de metástases pulmonares e a influência das variáveis clínicas na sobrevida global.

A análise multivariada foi realizada segundo a técnica de regressão logística, com modelo

de riscos proporcionais de COX (1972), incluindo os fatores identificados como significativos na análise univariada.

As diferenças foram consideradas significativas para $p < 0,05$.

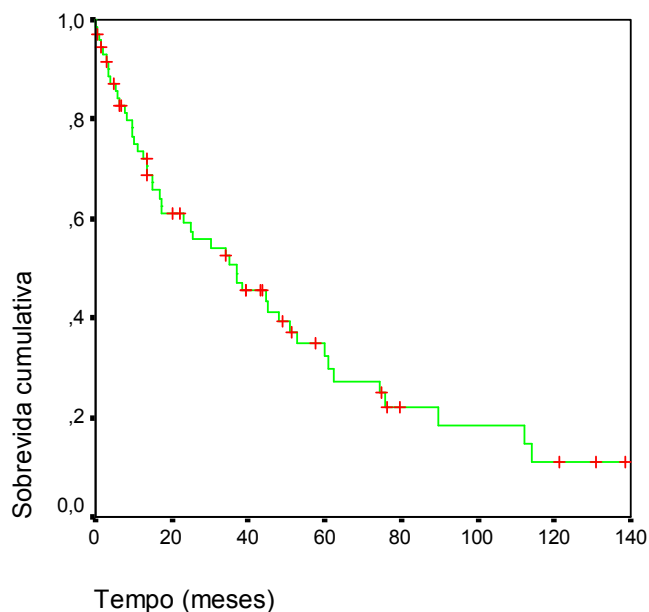
4 RESULTADOS

4 RESULTADOS

4.1 Sobrevida global de todos os pacientes com metástases pulmonares de sarcoma de partes moles submetidos à metastasectomia pulmonar

Os pacientes submetidos a ressecções das metástases pulmonares de sarcoma de partes moles apresentaram sobrevida global mediana de 36,7 meses e a sobrevida estimada em cinco anos de 34,7%. A figura 1 demonstra a curva de sobrevida pós-ressecção das metástases pulmonares de sarcoma de partes moles.

Figura 1- Sobrevida Global



4.1.1 Fatores prognósticos relacionados à sobrevida global dos pacientes submetidos à metastasectomia

Considerando-se a influência das variáveis clínicas na determinação da probabilidade de sobrevida, podemos observar que o intervalo livre de doença e a ressecabilidade à última

toracotomia tiveram uma importância significativa. Os pacientes com intervalo livre de doença menor ou igual a 16 meses, entre o tratamento do tumor primário e a recidiva pulmonar, obtiveram nítida vantagem na sobrevida em cinco anos, comparados àqueles que apresentaram recidiva tumoral em tempo maior que 16 meses ($p < 0,001$). Da mesma forma, os pacientes com número de metástases maior que quatro, obtiveram evolução desfavorável, quando comparados aos pacientes com menos de quatro metástases ($p = 0,003$).

Os pacientes submetidos à ressecção completa das metástases à última toracotomia apresentaram maior sobrevida em cinco anos sobre aqueles em que não foi possível a ressecção completa de todos os nódulos pulmonares metastáticos ($p < 0,001$).

As demais variáveis clínicas, embora apresentem diferença numérica, não demonstraram influência significativa na determinação da sobrevida global. A tabela 11 mostra os resultados da influência das variáveis clínicas na sobrevida global dos pacientes submetidos à ressecção das metástases pulmonares. As figuras 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 e 15, demonstram as curvas de sobrevida global conforme a idade, sexo, local do tumor primário, tratamento de pré-ressecção do tumor primário, tratamento de pós-ressecção do tumor primário, intervalo livre de doença, lateralidade dos nódulos em tomografia computadorizada de tórax, tratamento de pré-metastastectomia, resposta ao tratamento pré-metastastectomia, ressecabilidade, tipo de cirurgia, número de nódulos ressecados, tamanho dos nódulos ressecados e número de toracotomias, respectivamente.

Tabela 11 - Sobrevida global estimada em cinco anos de acordo com as variáveis para os 77 pacientes com metástases pulmonares submetidos à metastasectomia pulmonar

VARIÁVEL	CATEGORIA	N	SOBREVIDA cinco ANOS (%)	SOBREVIDA	P	P BRESLOW
				MEDIANA (meses)	LOG RANK	
Idade (anos)	<45	32	0	30,3	0,326	0,212
	>45	45	48	52,5		
Sexo	Masculino	37	30,5	36,7	0,152	0,522
	Feminino	40	39,9	33,9		
Local tumor	Outros	11	30,6	17	0,389	0,892
Primário	Extermidades	66	34,7	38,2		
Quimioterapia neoadjuvante	Sim	26	20,1	12,5	0,018	0,015
	Não	51	42,2	45,2		
Quimioterapia adjuvante	Sim	18	20,4	25,4	0,077	0,07
	Não	59	38,5	38,2		
Intervalo livre de doença	≤ 16 meses	31	0	8,3	<0,001	<0,001
	>16 meses	46	52,8	60		
Número de Toracotomias	1	35	26,1	15,1	0,077	0,017
	2	24	49,2	44,8	-	-
	3	13	29,3	48,1	-	-
Lateralidade Pulmonar	Direito	24	29,6	35	0,76	0,785
	Esquerdo	15	41,6	36,7		
	Bilateral	38	44,8	36		
Ressecabilidade à toracotomia	Completa	61	41,9	44,8	<0,001	<0,001
	Incompleta	16	13,3	9,5		
Número de nódulos ressecados	1	27	7,8	38,2	0,930	0,874
	2-4	28	43,8	24,8		
	>4	22	35,8	36,7		
Tipo de Cirurgia	Segmentectomia	63	35,5	36,7	0,944	0,922
	Lobectomia	12	26,6	35		
	Toractomia exploradora	2	5	9,5		
Maior nódulo ressecado	≤ 2 cm	21	63,3	62,2	0,231	0,260
	>2-4 cm	38	36	44,8		
	> 4 cm	18	13,1	33,9		

Figura 2- Sobrevida global de acordo com a faixa etária

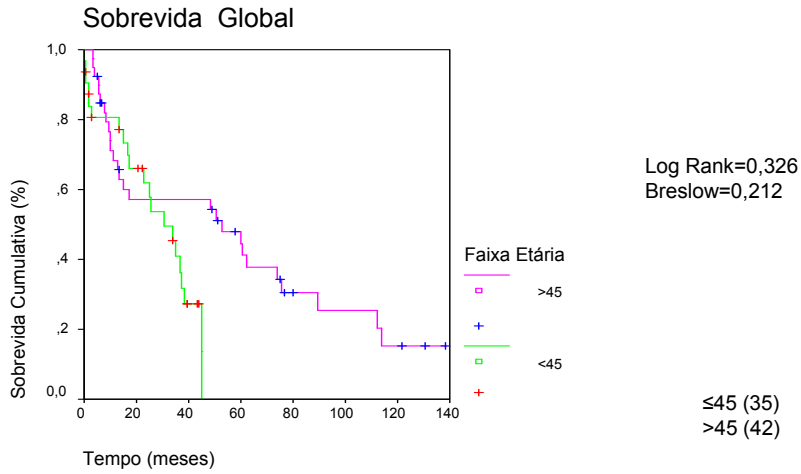


Figura 3- Sobrevida global de acordo com o sexo

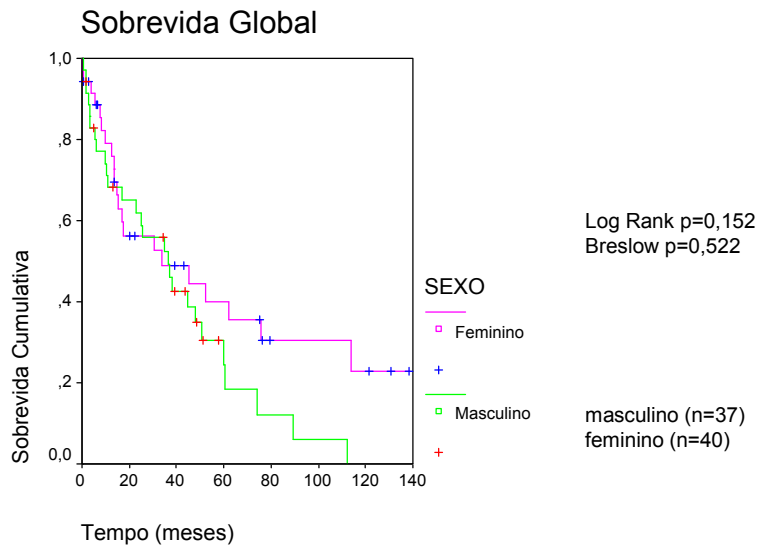


Figura 4 - Sobrevida global de acordo com o local do tumor primário

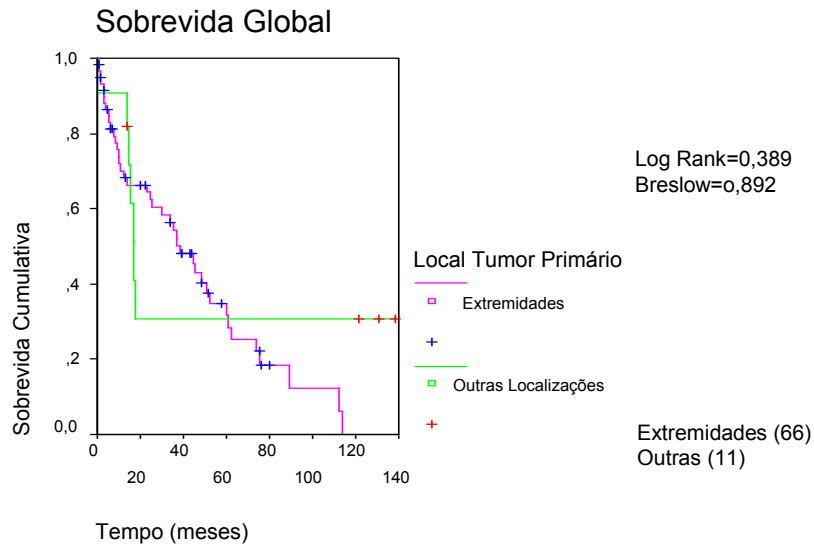


Figura 5 - Sobrevida global de pacientes submetidos a quimioterapia antes da ressecção do tumor primário

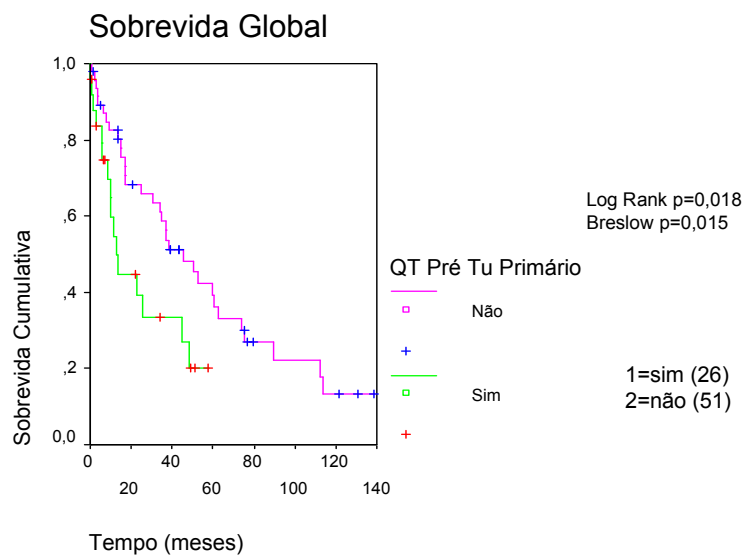


Figura 6 - Sobrevida global dos pacientes submetidos a quimioterapia após ressecção do tumor primário

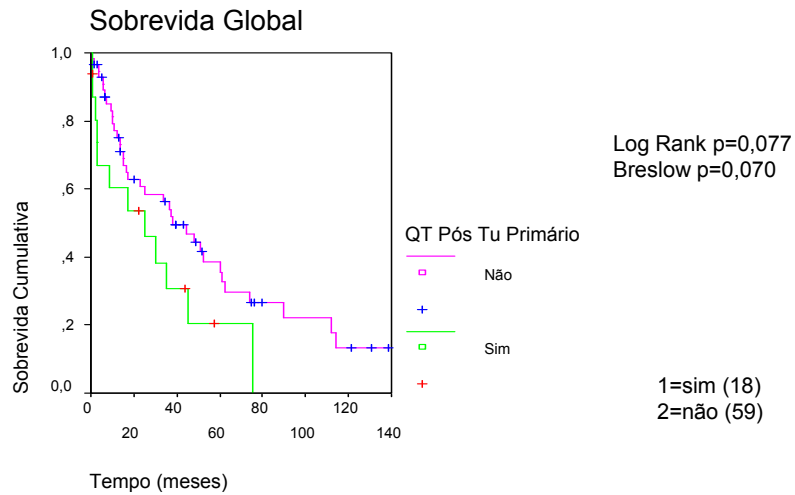


Figura 7 - Sobrevida global dos pacientes de acordo com o intervalo livre de doença

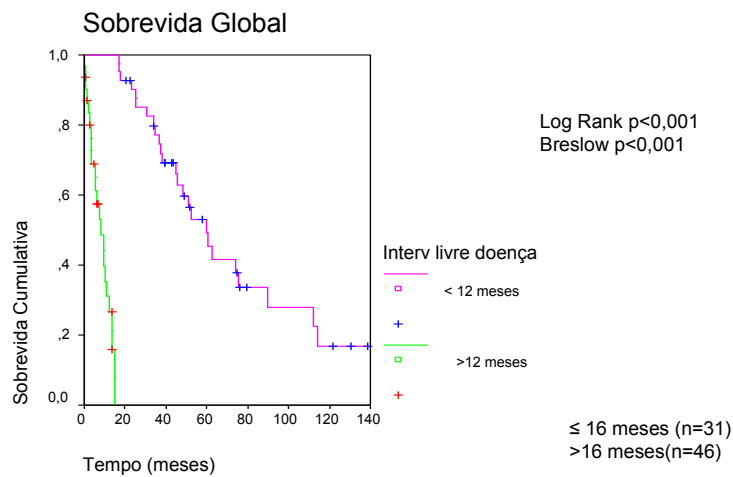


Figura 8 - Sobrevida global dos pacientes de acordo com a lateralidade dos nódulos

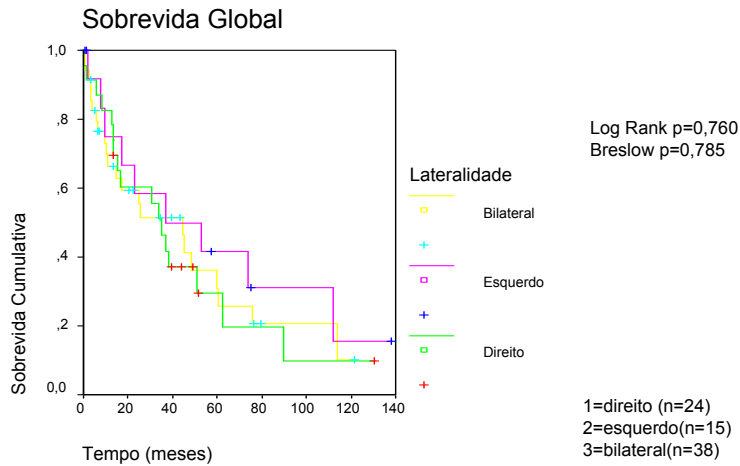


Figura 9 - Sobrevida global dos pacientes de acordo com tratamento pré-ressecção pulmonar

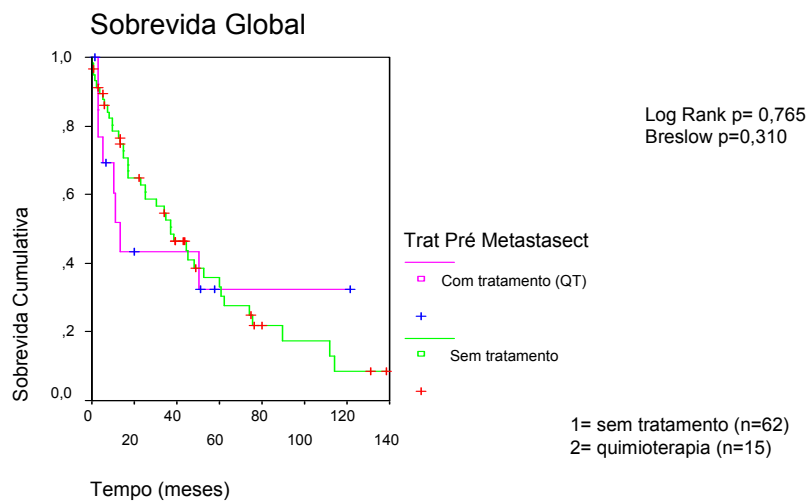


Figura 10 - Sobrevida global dos pacientes de acordo a resposta pré-resssecção pulmonar

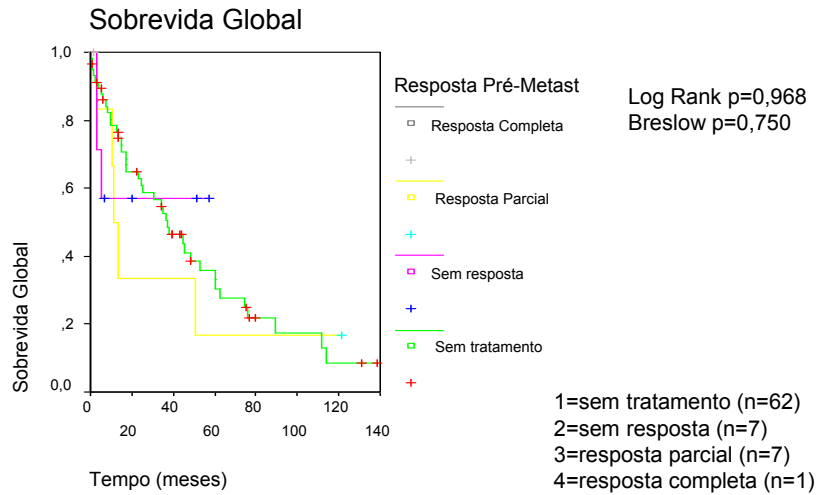


Figura 11 - Sobrevida global dos pacientes de acordo com a ressecabilidade da última toracotomia

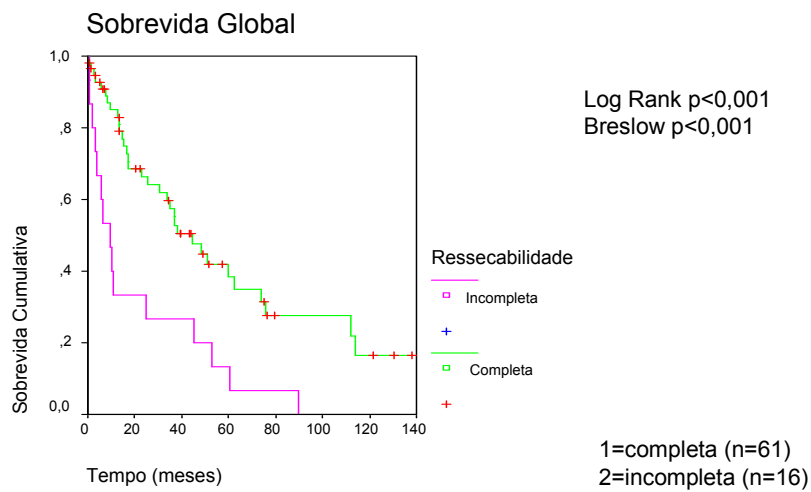


Figura 12 - Sobrevida global de acordo com o tipo de cirurgia

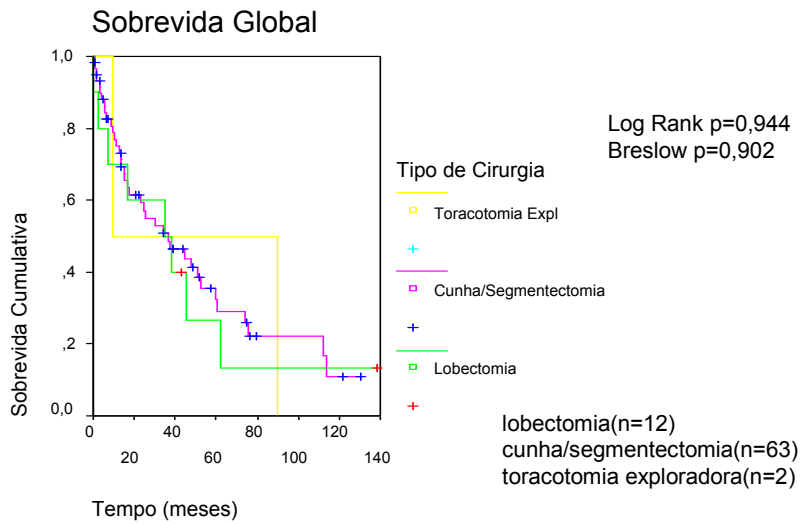


Figura 13 - Sobrevida global de acordo com o número de nódulos ressecados na última toracotomia

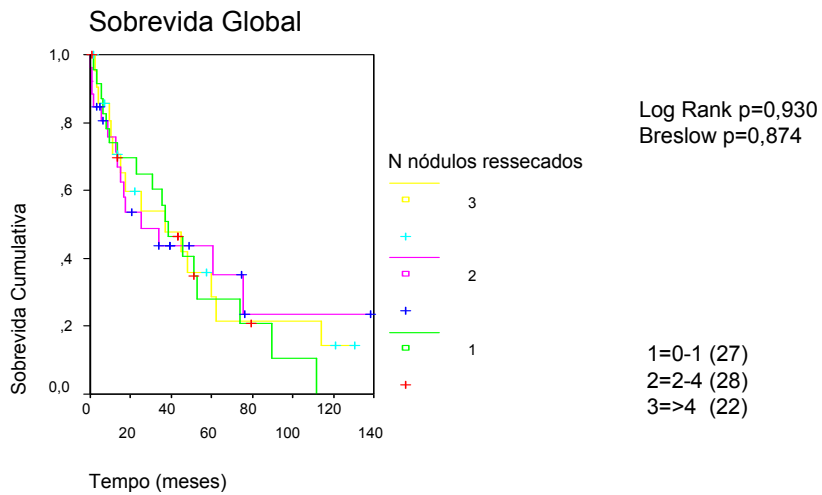


Figura 14 - Sobrevida global de acordo com o tamanho dos nódulos ressecados

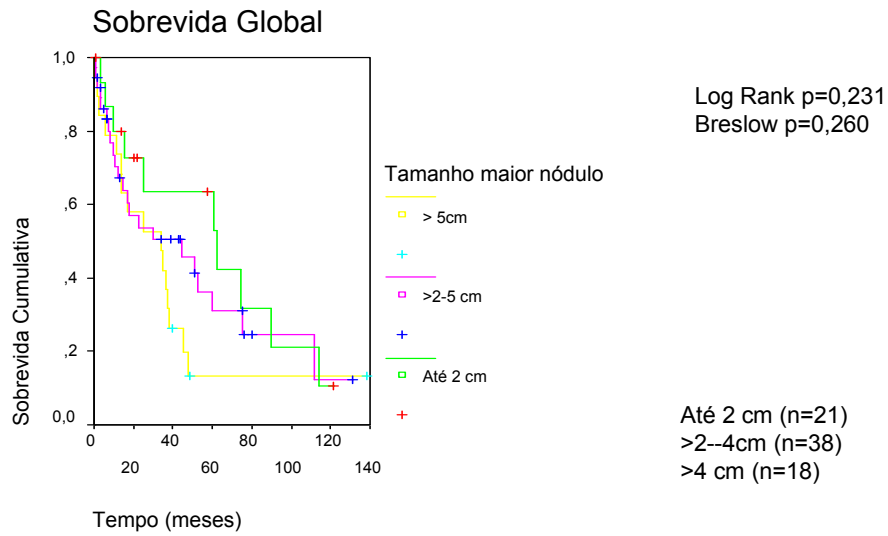
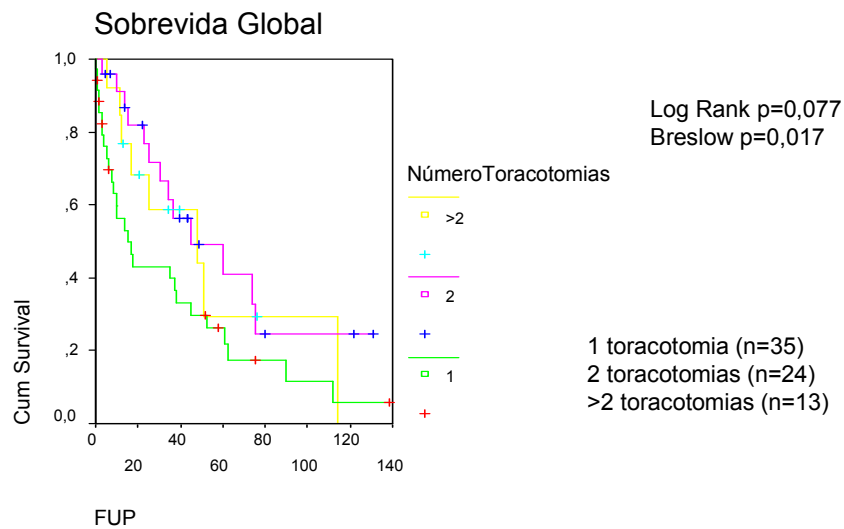


Figura 15- Sobrevida global de acordo com o número de toracotomias



A análise multivariada foi realizada pelo método de regressão múltipla de COX (1972) e incluiu as características que influenciaram de maneira significativa a sobrevida determinada pela análise univariada com $p < 0,1$ (ressecabilidade à última toracotomia, intervalo livre de doença, número de nódulos malignos ressecados, tratamento pré e pós-ressecção das metástases e número de toracotomias). O intervalo livre de doença (até 16 meses e > 16 meses), número de nódulos ressecados (um nódulo, dois a quatro nódulos e $>$ quatro nódulos), e tipo de ressecção (completa x incompleta), obtiveram valores prognósticos independentes para determinar a sobrevida global. As variáveis descritas acima estão na tabela 12.

Tabela 12 - Análise multivariada da sobrevida global para os 77 pacientes portadores de sarcoma de partes moles submetidos à metastasectomia pulmonar determinada pelo modelo de regressão múltipla de COX

VARIÁVEL	CATEGORIA	p
Intervalo livre de doença	≤ 16 meses	<0,001
	> 16 meses	
Número de Nódulos ressecados	1	0,003
	2-4	
	>4	
Ressecabilidade	Completa	<0,001
	Incompleta	

5 DISCUSSÃO

5 DISCUSSÃO

Os objetivos do presente estudo foram descrever uma série de pacientes consecutivos, portadores de SPM, com estratégias de tratamento e seguimento padronizados e similares, os quais evoluíram ao longo deste seguimento com metástases pulmonares. Tais metástases foram tratadas em um único centro, o que nos permitiu analisar as variáveis determinantes do prognóstico em relação à sobrevida global destes pacientes submetidos ao tratamento cirúrgico.

O tratamento das metástases pulmonares de uma ampla variedade de histologias tumorais pode ser realizado de acordo com várias outras modalidades, tais como: quimioterapia, hormonioterapia, radiofrequência ou ablação e radioterapia (ABBALA et al., 2002; TIMMERMAN et al., 2009). Os resultados observados nos diferentes estudos apresentaram resposta objetiva ao tratamento, que não atinge 30% a 40% dos pacientes tratados e sobrevida em cinco anos geralmente inferior a 1%, sendo que há raros casos de resposta completa com real potencial de cura (YOUNES et al., 2002).

Dessa maneira, o prognóstico sombrio associado à disseminação pulmonar de tumores sólidos, muitas vezes com taxas de sobrevida em três anos de aproximadamente 10% (DEVITA, 2005), somados à falta de regimes quimioterápicos que apresentassem impacto razoável na sobrevida após o diagnóstico da recidiva, encorajaram os cirurgiões torácicos a ressecar os nódulos pulmonares metastáticos com indicações cada vez mais amplas. Assim como as estratégias para o tratamento do tumor primário evoluíram, também sofisticaram-se os critérios para a ressecção cirúrgica das metástases pulmonares. Inicialmente, os critérios estabelecidos, baseados nas experiências das décadas de 50 e 60, eram restritos e basicamente incluíam: (1) controle do tumor primário; (2) nenhum envolvimento extrapulmonar; (3) ressecabilidade

completa das metástases pulmonares avaliadas radiologicamente; (4) paciente em condições clínicas que permitiam o procedimento cirúrgico. À medida que aumentou o conhecimento a respeito deste procedimento, outros critérios considerados adicionais, puderam ser acrescentados: (1) existência de quimioterapia efetiva como tratamento combinado; (2) dificuldade em se estabelecer diagnóstico diferencial com tumor primário de pulmão ou nódulo(s) de outra(s) natureza(s), especialmente naqueles pacientes com nódulo pulmonar único; (3) ausência de outro tratamento mais eficaz; (4) metástases que apresentam sintomas (ex. pneumotórax, hemoptise).

Muitos autores estudaram fatores prognósticos de sobrevida global após metastasectomia pulmonar em pacientes com SPM, incluindo: intervalo livre de doença, número e tamanho das metástases pulmonares, acometimento unilateral ou bilateral, tempo de dobra tumoral, tipo, tamanho e grau histológico do tumor primário, presença de tratamento neoadjuvante ou adjuvante, e número de toracotomias (CASSON et al., 1991; GOLDSTRAW et al., 1997; GRUNENWALD et al., 1997; ONITSUKA et al., 2003; PASTORINO et al., 1997; SKINNER et al., 1992; YOUNES et al., 1998, 2009).

Embora bem estabelecido em casos selecionados, o tratamento cirúrgico das metástases pulmonares representa um desafio na área da oncologia, pois há dificuldade em discriminar os fatores prognósticos para a ressecção cirúrgica, refletido nos critérios da seleção de pacientes e na heterogeneidade histológica das neoplasias, as quais representam amplo espectro biológico tumoral (DOWNEY et al., 2006; PUTNAM et al., 1983; ROTH et al., 1985).

Com a experiência crescente e observando-se resultados cada vez melhores, o tratamento das metástases pulmonares, de maneira geral, apresentou consideráveis mudanças nas últimas décadas (BRENNAN et al., 1993; DAVIDSON et al., 2001; FELDMAN et al., 1972; GINSBERG et al., 1998; PAIROLERO et al., 1979; REHDERS et al., 2007), havendo assim critérios mais amplos e procedimentos mais agressivos no tratamento desses pacientes.

Cerca de 50% a 60% dos sarcomas de partes moles têm sua origem nas extremidades, principalmente nos membros inferiores. A localização primária no tronco ocorre em apenas 10% dos casos. O comportamento clínico e os aspectos relacionados a terapêutica e prognóstico variam de acordo com o sítio anatômico de origem dos sarcomas de partes moles (BRENNAN et al., 1997; TEMPLE et al., 2002). Os sarcomas de partes moles com origem primária no retroperitônio e na cabeça e pescoço caracterizam-se por aspectos peculiares, portanto, têm tratamento e prognóstico diferentes (LOPES et al., 1999; REHDERS et al., 2002; WEISER et al., 2000). De maneira geral, os sarcomas de retroperitônio apresentam um pior prognóstico comparado aos tumores localizados nas extremidades, muito embora estes possam recorrer mais à distância. Ultimamente temos observado um aumento crescente no interesse e estudo desta rara neoplasia, proporcionando melhores estratégias no tratamento e resultados com maior benefício aos pacientes.

O padrão de disseminação que determina o prognóstico reservado na maioria dos pacientes é, basicamente, caracterizado pela infiltração de tecidos contíguos ao tumor (filetes nervosos, fibras musculares e adventícia de vasos sanguíneos) e pelo padrão de disseminação hematogênica, explicada pela intensa angiogênese local (CHIANG et al., 2008; LOPES et al., 1999), já que esses tumores apresentam escassez de tecidos linfáticos. Estas não são as únicas diferenças de disseminação entre os sarcomas e carcinomas, uma vez que as alterações histogenéticas de uma célula comprometida com o fenótipo epitelial e uma célula comprometida com o fenótipo fibroblastóide ou mesenquimal justificam, por si só, a diferença na agressividade biológica entre sarcomas e carcinomas.

Desta forma, metástases à distância ocorrem quase que exclusivamente nos pulmões (33% dos sarcomas em estágio IV), fato este que torna racional a ressecção das metástases pulmonares. Metástases ósseas, hepáticas e cerebrais, nesta ordem, são outros sítios preferenciais de

disseminação, com frequência, respectivamente, aproximada de 25%, 15% e 3%, (DE VITA, 2008; LAWRENCE et al., 1987). Embora pouco estudadas e compreendidas, as metástases linfonodais em sarcomas de partes moles apresentam ocorrência na literatura médica que variam de 2,6% a 44% (FONG et al., 1993; WEIGRAND et al., 1978; WEINBERG et al., 2007). Estes índices elevados foram observados em 16 pacientes com sarcoma epitelióide. De maneira geral, a presença de metástases linfonodais não deve ultrapassar 5%, considerando-se todos os sarcomas. Os tipos histológicos mais comumente associados a metástases linfonodais são: sarcoma epitelióide, angiosarcoma e rhabdomyosarcoma. Nestas situações, as metástases linfonodais podem ser encontradas de 13% a 16% dos pacientes (FONG et al., 1993; WEISER et al., 2000). Alguns autores incluíram o sarcoma sinovial como o tipo de tumor que pode metastatizar para os linfonodos (BILLINGSLEY et al., 1999; WEINGRAND et al., 1978).

A linfadenectomia em sarcoma de partes moles está indicada em linfonodos clinicamente acometidos ou na presença de tumores localizados em áreas de drenagem linfática, como axila ou região inguinal (LOPES et al., 1994; RUSCH et al., 2002).

Fatores prognósticos são aqueles determinantes do resultado final, o qual em oncologia geralmente é avaliado pela sobrevida. Os fatores prognósticos estão relacionados às características clínicas dos pacientes (ex: idade, sexo, sintomas, diagnóstico e localização) ou às características do próprio tumor e seu tratamento (ex: tamanho, quimioterapia neoadjuvante e adjuvante, intervalo livre de doença) e fatores relacionados à recidiva pulmonar (número de metástases, lateralidade dos nódulos, número de toracotomias, ressecabilidade à última toracotomia, aspectos histopatológicos, ou ainda, marcadores moleculares). A busca pela identificação de características que permitam prever o comportamento clínico de determinada doença é de grande importância, principalmente para o seu planejamento terapêutico. A análise de fatores prognósticos neste grupo de pacientes tem como finalidade identificar as características

associadas à sobrevida global após o tratamento cirúrgico.

Apresentamos a população de 77 pacientes portadores de sarcoma de partes moles tratados no Hospital A.C. Camargo, de onde foram coletados os dados dos pacientes para o nosso estudo, cuja sobrevida mediana foi de 36,7 meses e a sobrevida estimada em cinco anos de 34,7% nos pacientes submetidos à ressecção completa. Tais cifras são semelhantes aos índices de sobrevidas observadas em outros estudos (MATSUZAKI et al., 2003; PEIPER et al., 2007; ROTH et al., 1991) com resultados que variaram de 25% a 38%. Podemos ainda considerar os resultados do Registro Internacional de Metástases Pulmonares, com 36% de sobrevida em cinco anos após ressecção completa das metástases pulmonares, embora aqui estejam envolvidos outros tipos histológicos, que não somente os sarcomas de partes moles.

Outros autores (BILLINGSLEY et al., 1999; PORTER et al., 2004; SMITH et al., 2008; VERAZIN et al., 1992) reportaram sobrevida menos favorável, variando de 14% a 21%. No entanto, alguns estudos incluíram na avaliação, pacientes com dados clínicos peculiares (presença de metástases extratorácicas e ressecção incompleta das metástases pulmonares), os quais, provavelmente, influenciaram as sobrevidas. Além disso, alguns estudos são limitados pela duração do tempo mediano de seguimento menor que três anos (VAN GEEL et al., 1996; VERAZIN et al., 1992). Atualmente, existem claras evidências sobre o aumento das taxas de sobrevida a longo prazo, através da abordagem cirúrgica das metástases pulmonares em pacientes portadores de sarcomas de partes moles (PASTORINO et al., 1998; REHDERS et al., 2007; TEMPLE et al., 2002; YOUNES et al., 2009).

A tabela 13 mostra as taxas de sobrevida da literatura em pacientes portadores de SPM submetidos à ressecção completa.

Tabela 13 - Taxas de sobrevida em pacientes portadores de SPM submetidos à metastasectomia pulmonar

AUTOR	n	sobrevida mediana (meses)	sobrevida 5 anos (%)
Creagan (1976)	64	18	0
Putman (1982)	51	23	32
Jablons (1987)	49	27	35
Casson (1991)	58	37	25,8
MSKCC (1990)	65	19	23
Van Geel (1996)	255	30	38
Billingsley (1998)	161	15	25
Rehders (2007)	61	33	25
Smith (2008)	74	22	15
Franco (2009)	22	19	22,1
Presente estudo	77	36,7	34,7

Legenda: MSKCC- Memorial-Sloan Kettering Cancer Center

A idade mediana dos 77 pacientes coletados no presente estudo foi de 52,5 anos (variando de 4,5 a 89,1 anos e média de 57,2 anos), semelhante ao observado em outras séries de pacientes portadores de sarcoma de partes moles (MATSUZAKI et al., 2003; PASTORINO et al., 1996; ROTH et al., 1991; SMITH et al., 2008). Não verificamos diferença significativa na sobrevida

global para os pacientes submetidos à metastasectomia pulmonar, ao serem estratificados conforme a faixa etária. De maneira geral, podemos considerar que a idade, por ocasião do diagnóstico, não foi uma variável consistente na determinação do prognóstico. No entanto, Robinson et al. (1994) demonstraram diferença significativamente desfavorável na sobrevida global nos pacientes com idade ≤ 40 anos submetidos à metastasectomia pulmonar.

A maioria dos estudos relacionados à metastasectomia pulmonar em pacientes portadores de sarcomas de partes moles não mostra predomínio de frequência quanto à distribuição do sexo (BILLINGSLEY et al., 1999; REHDERS et al., 2007; SMITH et al., 2008; YOUNES et al., 2009). Casson et al., (1991), analisando 68 pacientes com metástases pulmonares de sarcomas de partes moles submetidos à ressecção pulmonar, verificaram maior índice de pacientes do sexo masculino (64% x 36%), entretanto, não houve melhor sobrevida neste grupo. GADD et al., (1993), numa casuística de 135 pacientes submetidos à metastasectomia pulmonar, mostraram maior incidência no sexo masculino - 82 pacientes e 53 pacientes sexo feminino - no entanto, sem vantagem na sobrevida global.

Observamos na presente casuística um discreto predomínio na população feminina (51,9%), entretanto, esta característica não mostrou nenhuma correlação com a sobrevida, assim como descrito por outros estudos (MATSUZAKI et al., 2003; ROBERT et al., 1997; YOUNES et al., 2002). Apesar de poucos estudos sugerirem influência do sexo na sobrevida, podemos admitir que esta característica não influencia de forma significativa o prognóstico desses pacientes.

Os principais sítios anatômicos de acometimento dos SPM neste estudo foram as extremidades, sendo estas as localizações presentes em 66 (85,7%) pacientes, números semelhantes a publicações prévias (REHDERS et al., 2007; SONGUR et al., 2003; TEMPLE et al., 2002). Onze pacientes (14,3%) tinham o tumor situado em vísceras abdominais ou no retroperitônio, representando a minoria dos pacientes, conforme descrito em outros estudos

(BILLINGSLEY et al., 1998; CASSON et al., 1991; GADD et al., 1993). De acordo com alguns autores (TEMPLE et al., 2002; VAN GEEL et al., 1996), os sarcomas de extremidades têm maior tendência a metástases pulmonares, enquanto que os sarcomas viscerais ou de retroperitônio tendem a recidivas locoregionais, fato já exposto anteriormente. Com relação ao fator prognóstico associado a esta variável, não observamos diferença significativa quanto ao sítio primário dos sarcomas de partes moles submetidos à metastasectomia pulmonar.

Em 1980, a Sociedade de Tumores Esqueléticos nos Estados Unidos criou um sistema de estadiamento descrito por Enneking et al. (2002) e atualizado por Greene et al. (2002), baseado na classificação TNM:

- Grau histológico da biópsia do tumor primário (G);
- Localização e tamanho (T) até 5 cm e > 5 cm (a e b para tumores superficiais a fásia e profundos à ela, respectivamente);
- Envolvimento linfonodal (N);
- Metástase à distância (M).

O grau é dividido em alto (G1), moderado (G2), pouco (G3) e indiferenciado (G4). A localização é classificada em intracompartimental (T1), ou ≤ 5 cm, e extracompartimental (T2), ou > 5 cm, baseada em dados clínicos, cirúrgicos e radiológicos. A última classificação da União Internacional Contra o Câncer (UICC) e do Comitê Americano de Câncer (AJCC) de 1997 adicionou o fato de o tumor ser superficial ou profundo. De acordo com este estadiamento, a sobrevida para os diferentes estádios é: 86% para estadio I, 72% para estadio II, 52% para estadio III e 10%-20% nos estádios IV.

Na presente análise, por se tratar de um estudo retrospectivo por meio da coleta de dados de prontuário, não foi possível obter informações completas e detalhadas a respeito dos fatores de localização intra e extracompartimental da maioria dos pacientes, assim como o tipo de cirurgia

do tumor primário. No entanto, conseguimos resgatar nos prontuários médicos, a histologia em 64 (83,1%) dos pacientes portadores de SPM e, também, o grau histológico, evidenciando que o alto grau de diferenciação estava presente em 78,1% dos 64 pacientes, resultados estes já demonstrados na literatura (CASSON, et al., 1991; GADD, et al., 1993; TEMPLE et al., 2002; VAN GEEL et al., 1996; WEISER et al., 2000).

Os tipos histológicos mais comuns no presente estudo foram: fibrohistiocitoma maligno (23,4%), liposarcoma (17,1%), fibrosarcoma (15,6%), sarcoma sinovial (14%), leiomiosarcoma (12,5%), sarcoma fusocelular (7,8%), sarcoma epitelióide (3,1%), rabdomiosarcoma (3,1%), angiosarcoma e hemangipericitoma 1%, incidências que estão de acordo com outros autores (BILLINGSLEY et al., 1998; KIMURA et al., 2004; POTTER et al., 1986; VAN GEEL et al., 1996). Aproximadamente de 40% a 60% dos pacientes com sarcomas de alto grau e 5% com baixo grau desenvolveram metástases (TEMPLE et al., 2002).

Temple et al. (2002) publicaram uma revisão em 1.124 pacientes com SPM e observaram que os tipos histológicos que mais desenvolveram metástases à distância, foram: fibrohistiocitoma maligno (23%), sarcoma sinovial (19%), e leiomiosarcoma (15%). A frequência de metástases tem sido associada ao alto grau histológico de cada categoria histopatológica (BILLINGSLEY et al., 1998).

Van Geel et al.(1996) demonstraram no estudo do EORTC, com 255 pacientes, que a incidência de metástases pulmonares esteve mais associada com os seguintes tipos histológicos: fibrohistiocitoma maligno (24,2%), sarcoma sinovial (22,9%), leiomiosarcoma (19,4%) e liposarcoma (12,6%). Observaram, também, que a presença de alto grau de diferenciação esteve associado com significância estatística na análise univariada ($p=0,002$) e multivariada ($p=0,003$). Por outro lado, o tipo histológico não esteve associado com diferença na sobrevida, diferentemente de outros autores (CASSON et al., 1992; GADD et al., 1993).

Songur et al. (2003) verificaram que o grau histológico esteve associado com o intervalo entre o diagnóstico do tumor primário e o aparecimento da (s) metástase (s) pulmonar (es). Para os pacientes com tumores de alto grau, este tempo médio foi de quatro meses, nos pacientes com grau moderado, o ILD foi de 11 meses, e nos pacientes com baixo grau, o intervalo médio foi de 14 meses ($p < 0,001$). Além disso, constataram que os tipos histológicos mais comuns associados à presença de metástase (s) pulmonar (es), foram: fibrohistiocitoma maligno (33,7%), liposarcoma (23,7%), rabdomiosarcoma (6,5%), leiomiosarcoma (5,5,%) e sarcoma sinovial em 3,25%.

Franco et al. (2009) observaram, em 22 pacientes, que os tipos histológicos mais comumente associados a metástases pulmonares, foram: Sarcoma de Ewing ($n=5$), fibrohistiocitoma maligno ($n=4$), sarcoma sinovial ($n=4$), fibrosarcoma ($n=3$), leiomiosarcoma e liposarcoma em dois pacientes, respectivamente; sarcoma alveolar e sarcoma de células, respectivamente, claras em um paciente. Verificaram que os pacientes com Sarcoma de Ewing obtiveram pior sobrevida quando comparados aos outros tipos histológicos ($p=0,01$).

No que tange à quimioterapia neoadjuvante, no período que antecedia a cirurgia do tumor primário, 26 (33,8%) pacientes foram submetidos a esta modalidade e 51 (66,2%) não receberam este tratamento. Quanto à quimioterapia adjuvante, 59 (76,6%) pacientes não receberam tal modalidade de tratamento, enquanto 18 (23,4%) a tiveram.

Neste estudo, os pacientes foram submetidos a diferentes protocolos de tratamento com poliquimioterapia, tanto a neoadjuvância como a adjuvância, sendo que os esquemas utilizados ficaram a critério do oncologista clínico e seguindo os protocolos da Instituição.

O sarcoma de parte mole, tradicionalmente, tem sido tratado com cirurgias radicais, quimioterapia e radioterapia. A abordagem multidisciplinar tem proporcionado um avanço no tratamento desta doença (CLARK et al., 2005; EILBER et al., 1997; RAY-COQUARD et al., 2004). O tratamento dos tumores de partes moles está mostrado na tabela 14.

Tabela 14 – Abordagem dos tumores de partes moles

MODALIDADE	GRAU			
	BENIGNO	BAIXO	MÉDIO	ALTO
Cirurgia	+	+	+	+
Radioterapia	-	+/-	+	+
Quimioterapia	-	-	-	-*

Fonte: Lopes, A. Sarcomas de partes moles. Ed. Medsi, 1999.

O papel da quimioterapia no tratamento dos sarcomas permanece um assunto controverso, já que os estudos iniciais, que utilizaram esquemas baseados em antraciclinas, falharam ao demonstrar o benefício de ganho de sobrevida global. Embora uma meta-análise realizada, muito conhecida e citada (SARCOMA META-ANALYSIS COLLABORATION, 1997), tenha mostrado aumento de 10% em ganho de sobrevida livre de doença e de 4% na sobrevida global em dez anos - com grande vantagem para os pacientes com sarcomas de extremidades - nenhum destes benefícios foi estatisticamente significativo. Outro estudo que avaliou o emprego de quimioterapia adjuvante em pacientes com sarcomas de partes moles de alto grau relatou um pequeno benefício de sobrevida, contudo, um idêntico índice de metástases (FRUSTACI et al.,

2001).

Há, no entanto, razões para a utilização da quimioterapia, associada ou não a radioterapia pré-operatória, por exemplo, em casos com chance de alto índice de metástases à distância, que pode variar de 50% a 60% nos tumores de alto grau e 25% a 30% nos de baixo grau. Caso seja efetivo, o quimioterápico pode reduzir o volume tumoral, permitindo uma cirurgia oncológica mais adequada. Após a cirurgia, pode-se avaliar a menor ou maior efetividade da droga em função da necrose tumoral (PEZZI et al., 1990). Análises histológicas mostraram que, acima de 90% de necrose tumoral após terapia de indução, é o fator prognóstico mais importante em análise multivariada e, portanto, confere melhor evolução aos pacientes (HAYES et al., 2004).

O uso de quimioterapia tradicional esbarra no fato da grande heterogeneidade dos sarcomas de partes moles. A quimiosensibilidade depende do subtipo de tumor. A resposta e a sobrevida são influenciadas pelo grau de diferenciação tumoral, idade do paciente, performance status e o momento da doença metastática (VAN GLABBEKE et al., 1999). Assim sendo, os leiomiosarcomas, por exemplo, têm respostas variáveis à quimioterapia convencional, dependendo da localização e grau do tumor. Os leiomiosarcomas uterinos são particularmente agressivos, porém podem responder a altas doses de gemcitabina com docetaxel (HENSLEY et al., 2002).

As vantagens da utilização da quimioterapia no pós-operatório são: o não retardo da cirurgia; possibilidade de diminuição das complicações da ferida operatória e definição mais confiável do grau de malignidade.

A razão do uso da quimioterapia adjuvante para sarcomas de partes moles, deriva da evidência experimental de que a doença metastática microscópica pode ser erradicada se o tratamento for instituído quando a carga tumoral em todo organismo for suficientemente pequena

(SCHABEL et al., 1977). Embora o intuito inicial para o uso da quimioterapia pré-operatória nos pacientes com SPM tenha sido possibilitar a preservação do membro operado, por meio da diminuição da massa tumoral, surgiram outras vantagens, como o tratamento precoce das micrometástases, permitindo a redução de possível surgimento de células droga-resistentes (DEVITA, 2005; DEVITA, 2008).

Nos últimos 30 anos, aproximadamente, 100 publicações não randomizadas e três grandes estudos randomizados reportaram, que vários esquemas de quimioterapia foram empregados em pacientes com sarcomas de partes moles e em doença avançada (ANTMAN et al., 1993; EDMONSON et al., 1993; SANTORO et al., 1995). Alguns estudos ainda defendem que a quimioterapia administrada no pré-operatório não resulta em efeitos adversos ou aumenta a morbidade da toracotomia (POCARD et al., 1994; ROBINSON et al., 1994), no entanto, não diminui a chance de recidiva pulmonar (ELIAS et al., 1989).

Não há estudos clínicos randomizados, analisando o benefício da quimioterapia, baseados em doxorrubicina, ifosfamida e ressecção pulmonar, quando comparados somente à ressecção pulmonar (PORTER et al., 2004). Estudos recentes têm avaliado a dose de ifosfamida isolada e altas doses de ifosfamida com doxorrubicina em pacientes jovens com tumores agressivos e, foram observadas taxas de resposta ao redor de 50% a 60% (VAN OOSTEROM et al., 2002). No entanto, não está claro o real benefício do ganho de sobrevida, que gira em torno de 12 meses nos pacientes (VAN GLABBEKE et al., 1999).

Um novo medicamento, Trabectedina (Yondelis), extraído de uma planta marinha natural e que inibe a transcrição do DNA, tem mostrado alguma atividade em doença avançada refratária aos agentes citotóxicos convencionais (D'INCALCI et al., 2003). Pode haver uma remissão objetiva de 4%, um alto índice de estabilização da doença - 24% de sobrevida livre de progressão em seis meses – no entanto, a droga apresenta toxicidade moderada (YOVINE et al., 2004).

A terapia antioangiogênica tem sido objeto de estudo muito atrativo devido seu potencial de cura para vários tipos de tumores (CAO et al., 2004). A angiogênese é um determinante importante, em particular nos sarcomas de partes moles, pois estes expressam um fator endotelial vascular de crescimento. Sendo assim, a angiogênese pode ser inibida também nos sarcomas (GUPTA et al., 2007; HURWITZ et al., 2004; YANG et al., 2003). Em um estudo piloto com 15 pacientes portadores de leiomiosarcoma, tratados com inibidores da tirosina-quinase, não foram observadas respostas clínica e radiológica (PATEL et al., 2001). O uso dos agentes antiangiogênicos como único medicamento em pacientes com sarcomas ainda é controverso, embora os resultados preliminares estejam impulsionando alguns investigadores a utilizá-los em combinação com quimioterapia (REICHLER et al., 2004; TIMMERMAN et al., 2009).

O intervalo livre de doença (ILD), ou seja, o período de tempo entre o tratamento do tumor primário e sua recidiva pulmonar, é uma das principais características estudadas como determinante da sobrevida em pacientes com metástases pulmonares. RUSCH (1995) reportou, em artigo de revisão, o ILD como critério de indicação de metastasectomia pulmonar. Kandioler et al. (1998) relataram que, em 35 pacientes com neoplasias de várias histologias, o ILD acima de 20 meses foi uma característica prognóstica significativa ($p < 0,001$), igualmente a outros autores (CHOONG *et. al.*, 1995; KAWAI *et. al.*, 1995).

Younes et al. (2009) relataram, em estudo retrospectivo com 529 pacientes submetidos à metastasectomia pulmonar de diferentes histologias, que para aqueles com o ILD menor que 12 meses, houve uma significativa piora da sobrevida global, porém este fator não apresentou diferença estatística na análise multivariada. Franco et al., (2009) mostraram, em 22 pacientes portadores de sarcoma de partes moles submetidos à cirurgia, que para aqueles com ILD < 12 meses, a sobrevida foi estatisticamente pior ($p < 0,04$), apesar de tratar-se de uma amostra pequena de pacientes.

Smith et al., (2008) demonstraram, em análise multivariada de 94 pacientes com SPM e metastasectomia pulmonar, que $ILD \geq 25$ meses foi um fator de impacto estatístico ($p=0,002$), resultado este correlato com outros autores, que demonstraram a importância do ILD na sobrevida global, um intervalo variando de 12 a 30 meses (BILLINGSLEY et al., 1999; VAN GEEL et al., 1996; VERAZIN et al., 1992).

Matsuzaki et al., (2003) publicaram, através de dados de estudo retrospectivo com 80 pacientes submetidos à metastasectomia pulmonar de tumores de várias histologias, que para aqueles com $ILD \geq$ três anos, a sobrevida em cinco anos foi de 48.5%, e para aqueles com $ILD <$ três anos, a sobrevida foi de 24.8% ($p=0.028$).

Casson et al. (1991) demonstraram, em análise de ressecção pulmonar de 58 pacientes, que para aqueles com $ILD \leq 12$ meses, a sobrevida mediana foi de 23 meses, e aos pacientes com $ILD > 12$ meses, o fator chegou a 32 meses ($p=0.9$). Embora tenha havido uma diferença numérica absoluta, na análise multivariada não se obteve uma diferença estatística. Pastorino et al. (1989), estudando 63 pacientes com sarcomas e osteosarcomas, submetidos a tratamento cirúrgico das metástases pulmonares, observaram, através de uma análise univariada de sobrevida para os pacientes com sarcomas de partes moles, que o ILD foi significativo ($p<0.05$). Em estudo posterior, os mesmos autores (PASTORINO et al., 1997), analisaram 5206 casos de tumores de várias histologias e mostraram que 31% dos pacientes tinham $ILD \leq 11$ meses, 36% tinham ILD de 12 a 35 meses e 31% com 36 meses ou mais. Observaram diferentes índices de sobrevida, ou seja, para os pacientes com $ILD \leq 11$ meses, a sobrevida foi de 33% em cinco anos e mediana de 29 meses; para aqueles com ILD entre 12 e 35 meses, a sobrevida foi de 31% em cinco anos e mediana de 30 meses; os que apresentaram $ILD > 36$ meses, a sobrevida foi de 45% em cinco anos e mediana de 49 meses. Saltzman et al.(1993) analisaram 49 pacientes com sarcoma de partes moles e identificaram que o ILD médio foi de 36 meses,. Tais pacientes foram divididos

em três grupos: $ILD \leq 12$ meses; $ILD > 12$ e ≤ 24 meses e $ILD > 24$ meses. Os pacientes com $ILD > 24$ meses tiveram um tempo de sobrevida mais prolongada ($p=0.95$), embora sem correlação estatística. Gadd et al. (1993), reportaram um resultado de 176 pacientes com sarcoma de partes moles submetidos à metastasectomia pulmonar. Constataram que o ILD mediano foi de 14 meses e que não houve diferença estatística para este fator quando ajustado para o tipo histológico, grau de diferenciação, tamanho e localização do tumor primário.

Embora haja um consenso na literatura de que o ILD é um fator prognóstico, alguns autores discordam de tal informação (FLYE et al., 1991; GADD et al., 1993; ROTH et al., 1985; SALTZMAN et al., 1993). Embora não esteja confirmado em relatos prévios, provavelmente, os métodos de investigação e interpretação sejam diferentes em cada série (ROBINSON et al., 1994). Alguns autores fazem seus cálculos para um ILD fixo, enquanto outros buscam por um ILD com a melhor diferença estatística (RIZZONI et al., 1986). Os melhores resultados são obtidos com intervalo livre de doença ≥ 12 meses.

A presença de metástases sincrônicas de sarcomas de partes moles na admissão está presente em 5% a 20% dos pacientes e, normalmente, isso é tido como significado de mau prognóstico de acordo com vários autores, sendo tais pacientes excluídos do tratamento cirúrgico em séries publicadas acerca da metastasectomia pulmonar (ELLIS et al., 1997; TSUCHIYA et al., 2002).

Roth et al.(1985) publicaram um estudo, em que 63 pacientes com sarcomas de partes moles na admissão, todos submetidos a metastasectomia pulmonar, e observaram sobrevida mediana de dez meses ($p < 0,005$) para os pacientes ($n=31$) com metástases diagnosticadas até 12 meses após o tratamento do tumor primário.

Ueda et al. (1993) estudaram 23 pacientes com metástases de sarcoma de partes moles, incluindo os que apresentavam metástases sincrônicas, e observaram sobrevida global em cinco

anos de 18,2%. Gadd et al. (1993) estudaram 719 pacientes com SPM, dos quais 135 (19%) desenvolveram metástases pulmonares, destes, 35 (31%) apresentavam doença pulmonar sincrônica na admissão e a sobrevida global em três anos foi de 7%. Por outro lado, Robert et al. (1997) publicaram metastasectomia pulmonar em 276 pacientes de diversas histologias, e não encontraram diferença estatística significativa ($p=0,8$) para pacientes com ILD até 12 meses e \geq 12 meses (mediana de 21 meses e média de 36 meses).

Um estudo conjunto da Universidade do Texas e Memorial Sloan-Kattering Cancer Center em Nova Iorque (PORTER et al., 2004), demonstraram, através da análise de 1124 pacientes com sarcoma de partes moles e metástases pulmonares tratadas com cirurgia e/ou quimioterapia e cirurgia somente, que para os pacientes portadores de metástases pulmonares sincrônicas, a sobrevida global foi de 17 meses, ao passo que para aqueles com ILD $>$ 12 meses, a sobrevida global foi de 43 meses.

Canter et al.(2007) estudaram 138 pacientes com metástases pulmonares de sarcoma de partes moles sincrônicas no período de 1990 a 2005, e encontraram expressiva diferença ($p=0,02$) para os pacientes com metástases sincrônicas, onde a sobrevida global foi inferior ao grupo de pacientes com ILD $>$ 12 meses.

Franco et al. (2009) analisaram, no período de 1996 a 2006, 22 pacientes portadores de metástases pulmonares de SPM, com ILD variando de cinco a 84 meses (mediana= 18) e relataram que, para os pacientes com ILD $>$ 12 meses, a sobrevida global foi mais prolongada ($p=0,04$). Embora este estudo tenha sido desenhado com um número pequeno de pacientes, o mesmo resultado foi reproduzido por outros autores (CASSON et al., 1992; PUTNAM et al., 1984).

No presente estudo, o ILD variou de zero a 219 meses, com mediana de 16,6 meses. A frequência de pacientes no grupo com ILD até 16 meses foi de 31 pacientes (40,3%), enquanto no

grupo com ILD maior ou igual a 16 meses, o número de pacientes foi de 46 pacientes (59,7%). Esta variável apresentou uma importante influência prognóstica, por meio da análise univariada ($p < 0,001$), e manteve-se com valor prognóstico independente, mesmo quando considerado juntamente com outras características clínicas da análise multivariada ($p < 0,001$) na sobrevida global pós-ressecção das metástases pulmonares. Neste estudo, a sobrevida mediana no grupo com $ILD \leq 16$ meses foi de 8,3 meses pós-admissão, denotando um prognóstico significativamente pior ($p < 0,001$), sendo que a sobrevida estimada em cinco anos foi de 0%. No grupo com $ILD > 16$ meses ou metástases metacrônicas, a sobrevida mediana foi de 60 meses e 52,8% de sobrevida estimada em cinco anos.

No entanto, ao avaliarmos a sobrevida a partir do momento do diagnóstico da recidiva pulmonar, pode haver um viés na alocação dos pacientes em relação ao tempo. Portanto, não devemos excluir os pacientes com recidivas pulmonares que tenham $ILD < 12$ meses após o tratamento do tumor primário, fato que já foi exposto por outros autores, mesmo com nítida diferença numérica na sobrevida global.

Com relação ao número de nódulos presentes na tomografia computadorizada de tórax, no pré-operatório da ressecção pulmonar, houve uma divisão feita da seguinte forma: um nódulo (35,1%), entre dois e quatro nódulos (25,8%) e mais do que quatro nódulos (34,1%), notamos, assim, uma distribuição equilibrada entre eles. É importante lembrar que essa variável pode ser confundidora, já que houve melhoria na qualidade dos exames de imagem ao longo dos anos. Portanto, é possível que tenha havido uma diferença entre o número de nódulos coletados na fase inicial e na fase mais tardia do estudo, observação feita por outros autores (CHANG et al., 1979; GIRARD et al., 1991; MINTZER et al., 1979; SMITH et al., 2008). A tomografia computadorizada de tórax evidencia 70% a 80% dos nódulos maiores de três milímetros, ou seja, 25% a mais que a tomografia linear (ROTH et al., 1986). Com o advento da tomografia

helicoidal, houve melhoria significativa tanto na avaliação radiológica, como no estadiamento, seja no tamanho mínimo dos nódulos (< 3 milímetros), ou na avaliação da possível presença de adenomalias hilares ou mediastinais. Dessa forma, devemos considerar que o índice de falsos positivos tenha aumentado, principalmente, em pacientes com antecedente de neoplasia, especialmente naqueles com melanomas e sarcomas (PASTORINO et al., 2002).

A lateralidade dos nódulos pulmonares no presente estudo, avaliada pela tomografia computadorizada de tórax no pré-operatório da ressecção pulmonar, ficou distribuída conforme a seguir: 24 (31,2%) pacientes apresentaram nódulos no pulmão direito, 15 (19,5%) no pulmão esquerdo e 38 (49,4%) apresentaram nódulos bilateralmente. Para os pacientes com nódulos pulmonares localizados no pulmão direito, a estimativa de sobrevida em cinco anos foi de 29,6% e mediana de 35 meses; nos pacientes com nódulos localizados à esquerda, a sobrevida foi de 41,6% e mediana de 36,7 meses; para aqueles com nódulos em topografia bilateral, a sobrevida foi de 44,8% e mediana de 36 meses. Apesar da diferença numérica, não houve diferença estatística na análise univariada ($p=0,78$), resultado reproduzido previamente por outros autores (BILLINGSLEY et al., 1999; BRICOLLI et al., 2005; FRANCO et al., 2009; PUTNAM et al., 1984; ROTH et al., 1985; UEDA et al., 1993). Essa distribuição, com tendência à bilateralidade dos nódulos, também foi reportada por outros autores (PASS et al., 1985; SONGUR et al., 2003).

Smith et al. (2008) relataram, em estudo com 94 pacientes portadores de metástases pulmonares de sarcoma de partes moles, que na análise univariada, a presença de nódulos unilaterais foi o significado de melhor sobrevida ($p=0,01$), no entanto, não houve diferença estatística na análise multivariada.

Billingsley et al. (1998), ao analisarem 3.149 pacientes portadores de sarcomas de partes moles, dos quais 719 evoluíram com metástases pulmonares e 161 foram tratados com ressecção completa, concluíram que não houve significância estatística ($p=0,11$) apesar da diferença

numérica entre doença unilateral (sobrevida mediana=23,3 meses) e bilateral (sobrevida mediana= 35 meses).

Intermullo et al. (2008) publicaram um estudo multicêntrico na Europa, em que 494 cirurgiões torácicos membros da Sociedade Européia de Cirurgia Torácica foram questionados a respeito das indicações e contra-indicações à metastasectomia pulmonar de várias histologias. Verificaram que 82,2% dos cirurgiões responderam que a bilateralidade das lesões e a presença de lesões múltiplas não representavam contra-indicação à cirurgia.

Songur et al. (2003) estudaram 400 pacientes com sarcomas de partes moles de extremidades e identificaram que 90 pacientes desenvolveram metástases pulmonares tratadas cirurgicamente. Neste grupo, 47,7% (n=43) dos pacientes apresentam nódulos bilaterais e múltiplos, como manifestação radiológica mais comum, sendo que tal fator não contra-indicou a cirurgia, resultado reportado previamente por outros autores (KONDO et al., 2005; REHDERS et al., 2008; TEMPLE et al., 2002; YOUNES et al., 2009).

No que tange à realização de algum tipo de tratamento antes da ressecção pulmonar, 62 pacientes (80,5%) não sofreram nenhuma abordagem, com sobrevida média de 49 meses e mediana de 37,1 meses. Quinze pacientes (19,5%) realizaram algum tratamento, sendo a quimioterapia a modalidade adotada; a sobrevida média foi de 35 meses e mediana de 11 meses. Neste grupo submetido à quimioterapia, observamos um equilíbrio entre os pacientes respondedores parcialmente e não respondedores – sete em cada grupo (9,1%). As figuras 22 e 23 mostram paciente com resposta parcial à quimioterapia neoadjuvante. Apenas um paciente (1,3%) mostrou resposta radiológica completa de acordo com o critério adotado pelo RECIST (THERASSE et al., 2000). No entanto, apesar da diferença numérica na sobrevida entre os pacientes tratados ou não, a variável não apresentou significância estatística (Log-Rank=0,96; Breslow=0,75), resultado demonstrado por outros autores (FRANCO et al., 2009; GADD et al.,

1993; TEMPLE et al., 2002).

Canter et al. (2007) estudaram 138 pacientes com metástases de sarcoma de partes moles tratados com cirurgia (62%) e quimioterapia + cirurgia (38%), e não observaram diferença estatística entre eles ($p=0,88$), inclusive na sobrevida mediana - 11 e dez meses respectivamente. Embora alguns autores tenham utilizado quimioterapia na fase pré-operatória ou pós-operatória da ressecção pulmonar, não há indícios de efeito na recorrência precoce ou na sobrevida (GADD et al., 1993; LANZA et al., 1991; PORTER et al., 2004), pois não existem estudos randomizados e controlados comparando quimioterapia com cirurgia nesse grupo de pacientes, embora tal combinação seja comum (MENTZER et al., 1993; PASTORINO et al., 1997). A combinação de quimioterapia e cirurgia é empregada por alguns autores, baseada no conceito de melhor tratamento das macrometástases (principalmente se múltiplas) e, especialmente, das micrometástases ocultas. Houve uma interrupção precoce por conta dos resultados desfavoráveis, em estudo randomizado da Organização Européia para Pesquisa e Tratamento do Câncer, estudo este desenhado para avaliar o potencial benefício da combinação da metastasectomia pulmonar e quimioterapia (VAN GEEL et al., 1996).

Todos os pacientes foram submetidos à toracotomia póstero-lateral para ressecção das metástases pulmonares, em acordo com outros autores (BRICOLLI et al., 1999; INTERMULLO et al., 2008; TEMPLE et al., 2002; YOUNES et al., 1998, 2009). No Departamento de Cirurgia Torácica do Hospital do Câncer A.C. Camargo de São Paulo, não se realiza rotineiramente a esternotomia mediana, assim como a toracotomia bilateral simultânea, em oposição a alguns autores (JOHNSTON et al., 1983; PASTORINO et al., 1989; ROTH et al., 1985).

No presente estudo, 35 pacientes (48,6%) foram submetidos a apenas uma toracotomia para a ressecção dos nódulos pulmonares, sendo que a sobrevida estimada em cinco anos foi de 26,1%, com mediana de 15,1 meses. Vinte e quatro pacientes (33,3%) foram operados mediante

duas toracotomias; neste grupo, a sobrevida em cinco anos foi de 49,2% com mediana de 44,8 meses. Treze pacientes (18,1%) foram submetidos a três ou mais toracotomias, com sobrevida em cinco anos de 29,3% e mediana de 48,1 meses. Não houve diferença estatística de acordo com esta variável ($p=0,07$).

Nota-se uma melhor sobrevida nos pacientes submetidos a múltiplas toracotomias, informação já reproduzida por outros autores (FRANCO et al., 2009; LIEBL et al., 2007; TEMPLE et al., 2002; YOUNES et al., 2009; WEISER et al., 2000), traduzindo, provavelmente, tumores de comportamentos mais indolentes, de diferentes histologias e que recidivaram somente no pulmão, permitindo, desta forma, uma nova ressecção. Por outro lado, estudos sugerem que o padrão de disseminação significa que as metástases pulmonares, frequentemente, representam um envolvimento difuso do pulmão, portanto, com chances mínimas de erradicação de todos os focos somente com cirurgia (PATEL et al., 2003; VAN GEEL et al., 1994).

Billingsley et al. (1998) relataram, em estudo com 78 pacientes operados (83% com ressecção completa) para tratamento de metástases pulmonares de sarcoma de partes moles, que os únicos sobreviventes ao longo de cinco anos foram 20 (14%) pacientes com múltiplas toracotomias. O número de toracotomias neste seletivo grupo variou de uma a nove, sendo que o sobrevivente com tempo mais longo foi operado cinco vezes e permaneceu vivo por 19 anos.

Mesmo após o tratamento cirúrgico com intenção curativa, sabe-se que entre 40% a 80% dos pacientes apresentarão recorrência pulmonar ao longo do seguimento (GADD et al., 1993; LIEBL et al., 2007; PASTORINO et al., 1997; TEMPLE et al., 2002; VAN GEEL et al., 1996; WEISER et al., 2000) e, que na ausência de tratamento não cirúrgico mais efetivo, a reexploração será indicada, embora o real benefício seja incerto. Porém, alguns autores relataram que não houve benefício real na sobrevida global aos pacientes que excederam o número de quatro toracotomias (PROGEBNIAK et al., 1991; RIZZONI et al., 1986; SALTZMAN et al., 1993).

Na experiência do Registro Internacional de Metástases Pulmonares, a recidiva após a ressecção completa ocorreu em 53% dos pacientes, com um tempo mediano para recorrência de 10 meses. A probabilidade de recorrência foi maior nos pacientes com sarcomas de partes moles e melanoma (64%). Essas recidivas ocorreram somente nos pulmões em 66% dos pacientes, sendo que o número de metastasectomias pulmonares variou de duas a sete. A sobrevida global nos pacientes com segunda recidiva pulmonar operada foi de 44% em cinco anos e de 29% em dez anos, comparada a 34% e 25%, respectivamente, aos pacientes operados somente com uma ressecção pulmonar. Tal fato sugere, na opinião dos autores, o real benefício curativo das cirurgias de resgate em novas recorrências, mais do que um efeito na seleção dos pacientes. Neste estudo, a probabilidade de recorrência pulmonar dependeu dos seguintes fatores: ressecção inicial completa versus incompleta; ILD e número de metástases (PASTORINO et al., 1997, 2002).

Weiser et al. 2000) relataram em sua experiência, que 248 pacientes portadores de metástases de sarcoma de partes moles foram submetidos a, pelo menos, uma toracotomia, sendo que destes, 86 pacientes necessitaram de reexploração. Para os pacientes submetidos à ressecção completa (n=68), a sobrevida foi de 55 meses, enquanto aqueles, em que (n=16) a ressecção completa não foi possível, a sobrevida foi de seis meses. Este foi o fator isolado de maior impacto estatístico ($p < 0,0001$). Para todos os pacientes, a sobrevida global foi de 42,8 meses, com estimativa em cinco anos de 36%. Os autores puderam também identificar neste estudo, três fatores associados à evolução desfavorável: \geq três nódulos ressecados; maior nódulo > 2 centímetros; tumores primários com histologias de alto grau.

A literatura acerca deste assunto é limitada, no que diz respeito aos pacientes com nova recorrência pulmonar após ressecção completa. As opções de tratamento atuais incluem tratamento de suporte, quimioterapia, radiofrequência e reexploração cirúrgica. Poucos pacientes com doença de progressão lenta podem sobreviver por período maior de tempo, no entanto, a

maioria tem evolução desfavorável sem nova ressecção. Em um estudo com pacientes que experimentaram nova recidiva pulmonar e foram tratados com cirurgia ou quimioterapia, a sobrevida mediana foi menor no grupo tratado com quimioterapia (MENTZER et al., 1993). O Instituto Nacional do Câncer dos Estados Unidos reportou, numa análise com 43 pacientes submetidos à reexploração cirúrgica, com seguimento mediano de 81 meses, que o único fator associado com sobrevida prolongada foi o ILD entre a primeira e segunda cirurgia maior que 18 meses (POGREBNIAK et al., 1991). Na experiência do M.D. Anderson, em estudo com 39 pacientes com recorrência pulmonar após ressecção completa, os fatores associados com sobrevida prolongada foram: presença de metástase única e nova ressecção completa (CASSON et al., 1991).

Rahders et al. (2008) trataram cirurgicamente 61 pacientes com metástases pulmonares de sarcoma de partes moles. Nesta casuística, 13 pacientes apresentaram nova recorrência pulmonar. A sobrevida média nesse grupo foi de 55 meses, a partir da data da primeira ressecção, sendo que a possibilidade de ressecção completa das metástases pulmonares esteve associada com prognóstico favorável e sobrevida mais prolongada, fatores estes com diferença estatística ($p=0.002$).

Smith et al. (2008) publicaram, em seu estudo com 94 pacientes submetidos à metastasectomia pulmonar, dos quais novas recidivas exclusivamente pulmonares ocorreram, que 22 pacientes foram operados duas vezes, nove pacientes operados três vezes e dois pacientes operados mediante quatro toracotomias. Ao longo de cinco anos de seguimento, 14 pacientes encontravam-se vivos, sendo que seis pacientes foram submetidos a mais do que uma metastasectomia pulmonar, traduzindo provavelmente uma biologia tumoral menos agressiva.

Franco et al. (2009), em estudo com 22 pacientes com metástases de SPM, relataram a reoperação para ressecção de metástases pulmonares em sete pacientes (31,8%), sendo que três

(13,6%) foram submetidos a uma terceira intervenção. Os pacientes que experimentaram novas ressecções obtiveram melhor sobrevida que aqueles não operados, embora não tenha havido diferença estatística ($p=0,156$). No final do estudo, após tempo mediano de 14 meses de seguimento, quatro pacientes ainda estavam vivos, sendo que três foram reoperados pelo menos uma vez.

No presente estudo, quinze pacientes (19,5%) foram tratados por metástases recorrentes, tendo o número de intervenções variado de uma a quatro cirurgias após a abordagem inicial, em acordo com outros autores, em que o número de toracotomias variou de uma a 11 e a necessidade de novas toracotomias variou de 14% a 33% (BILLINGSLEY et al., 1998; FRANCO et al., 2009; LIEBL et al., 2007; PASTORINO et al., 1989; ROTH et al., 1985; VAN GEEL et al., 1996; YOUNES et al., 2002, 2009). Foram realizadas no total, 122 toracotomias em 72 pacientes, com média de 1,6 cirurgias por paciente.

As cirurgias abertas ou convencionais, com incisões mais limitadas na pele, associadas à toracotomia poupadoras de músculos, têm gradativamente substituído as toracotomias pósterolaterais clássicas – com a intenção de reduzir-se o trauma funcional muscular e a dor no pós-operatório – promovendo, assim, a mobilização precoce do paciente (PASTORINO et al., 1994). Margaritora et al. (1999) preconizam ainda, a toracotomia axilar estagiada para metástases bilaterais como alternativa à toracotomia convencional, e relataram, em sua casuística, uma tendência a menor tempo de internação (média de 6,2 dias), com intervalo entre as cirurgias de 26 dias.

Há uma significativa controvérsia acerca dos pacientes com doença unilateral diagnosticada pela tomografia computadorizada de tórax, no que diz respeito à abordagem unilateral ou bilateral. Como as tomografias computadorizadas podem não detectar até 24% de lesões múltiplas, alguns pacientes são operados mediante abordagem bilateral, pois as primeiras

publicações a respeito deste assunto reportaram entre 47% a 55% de lesões contralaterais ocultas (PASTORINO et al., 1997; YOUNES et al., 1998). É possível, porém, que melhorias na qualidade da imagem, através da tomografia computadorizada helicoidal e da tomografia por emissão de pósitrons com fluorodeoxyglicose (FDG PET-CT) na avaliação pré-operatória, aumentem a acurácia do estadiamento e a seleção dos pacientes para decisão sobre abordagem unilateral ou bilateral (PASTORINO et al., 2002). Em estudo recente, a utilização desta tecnologia durante a avaliação pré-operatória mostrou-se útil, excluindo 21% dos pacientes considerados candidatos à ressecção pulmonar (PASTORINO et al., 2003).

Os autores que preconizam a utilização da esternotomia mediana como via de acesso preferencial para doença bilateral, ou mesmo unilateral, defendem o conceito de que com este acesso pode-se examinar os dois pulmões simultaneamente (JOHNSTON et al., 1983; PASTORINO et al., 1990; UEDA et al., 1993). Além de oferecer menor dor no pós-operatório, exposição adequada às lesões hilares ou de topografia mais centralizadas (PASTORINO et al., 1997), pode causar menos aderências pleuro-pulmonares e, conseqüentemente, facilitar uma reoperação quando necessário (JOHNSTON et al., 1983; ROTH et al., 1986). Apesar de tais argumentos, não há melhor sobrevida nos pacientes operados com essa técnica (PATEL et al., 2003; TEMPLE et al., 2002;). Roth et al. (1986) compararam a toracotomia bilateral com a esternotomia mediana e verificaram que não houve diferença de sobrevida global, índices de complicações e mortalidade pós-operatória.

Younes et al. (2002) relataram, em estudo com 267 pacientes portadores de metástases pulmonares de várias histologias, que destes, 179 com doença unilateral (tratados com toracotomia unilateral) e 88 com doença bilateral (tratados com toracotomia bilateral estagiada) na avaliação radiológica pré-operatória inicial. A sobrevida contralateral livre de doença e a sobrevida global foram analisadas nos dois grupos. Os autores concluíram que não houve

diferença na sobrevida global para os pacientes com recorrência no pulmão contralateral e com doença bilateral na admissão, portanto, o retardo para a realização de toracotomia até que haja manifestação radiológica de doença contralateral parece não afetar a evolução dos pacientes.

Bains et al. (1993) defenderam a utilização da esternotomia horizontal com toracotomia bilateral (Clamshell) como alternativa para melhor exposição bilateralmente, no entanto, o desconforto pós-operatório foi maior quando comparado à esternotomia vertical.

Intermullo et al. (2009) publicaram recentemente em estudo retrospectivo, que nos pacientes com doença bilateral, a toracotomia estagiada é a via de acesso preferencial para 66,2% dos cirurgiões torácicos entrevistados; a esternotomia é realizada por 26,9% e a toracotomia sequencial em um único tempo por 19,3%; a videotoracoscopia (estagiada ou sequencial) é realizada por somente 20%. Neste estudo, as cirurgias estagiadas foram realizadas com um intervalo médio entre 15 e 20 dias (variação de dois dias a seis semanas) por 70% dos cirurgiões.

A cirurgia torácica vídeo-assistida (CTVA) tem sido proposta como um procedimento de menor morbidade para metastasectomia pulmonar. Este acesso tem um apelo óbvio por causa do tempo menor de internação e menor dor no pós-operatório, quando comparados à esternotomia ou toracotomia. A CTVA, frequentemente, tem sido utilizada como procedimento diagnóstico – especialmente nos casos com nódulo único – e como curativo potencial em metastasectomia pulmonar, principalmente, para as lesões localizadas no terço externo do pulmão com até três centímetros (LANDRENEAU et al., 1994). As lesões mais profundas, ou de pequenas dimensões, podem não ser detectadas à toracoscopia (MUTSAERTS et al., 2001). Além disso, para pacientes com múltiplas metástases, a palpação das lesões durante o grampeamento oferece maior segurança no que diz respeito às margens de ressecção (PASTORINO et al., 2002).

Um estudo fase II demonstrou que dez em 18 pacientes apresentavam metástases à toracotomia após ressecção completa por CTVA (McCORMACK et al., 1996). Outro estudo que

utilizou CTVA para metastasectomia pulmonar relatou recorrência após 37 meses em 58% dos pacientes (57 em 99), sendo recorrência locoregional em 31% dos casos e à distância em 69% dos pacientes (LIN et al., 1999). Mineo et al. (1999) relataram a ressecção de metástases por CTVA com incisão auxiliar transxifoídea, que permite ao cirurgião a palpação de todo o pulmão. Através desta técnica, utilizada em 13 pacientes, não observaram recidiva após um ano de seguimento.

Sternberg et al. (2007) destacaram em seu artigo de revisão, alguns benefícios, até mesmo do ponto de vista biológico, da CTVA. As dimensões reduzidas e periféricas das metástases nos pacientes submetidos a esta técnica, com detecção precoce devido às melhorias tecnológicas nos exames de imagem, podem ser visualizadas precocemente e tratadas de forma agressiva (SONETT et al., 1999). Outro argumento interessante favorecendo tal procedimento é o fato de que se as metástases são tão diminutas que poderão não ser detectadas no intra-operatório, entretanto, tais pacientes poderão ser submetidos a novas ressecções posteriormente, uma vez que alguns pacientes com múltiplas ressecções têm bom prognóstico (MUTSAERTS et al., 2002).

Cerfolio et al. (2008) demonstraram em estudo recente, que em 37% dos pacientes candidatos à CTVA, a palpação intra-operatória do pulmão detectou mais nódulos do que na avaliação pré-operatória pela tomografia computadorizada de tórax. Concluíram, pois, que nódulos de pequenas dimensões não são identificados sem a palpação digital.

No presente estudo, a morbidade pós-operatória nas 122 toracotomias foi de 9,1%, ocorrendo apenas em quinze pacientes, taxa bastante aceitável para o procedimento proposto e comparável à literatura mundial, em que a morbidade pós-operatória pode chegar a 17% (PASTORINO. et al., 2002; WEISER. et al., 2000). Não houve mortalidade relacionada ao procedimento.

Younes et al. (2009) publicaram, em estudo com 776 toracotomias, morbidade de 9,3%,

tais como: infecções (n=19), atelectasias (n=29), arritmia cardíaca (n=18), derrame cerebral (n=2), infarto agudo do miocárdio (n=3), fístula aérea prolongada (> três dias, n=28). A taxa de mortalidade foi de 0,2% (n=2) devido à insuficiência respiratória em um paciente e derrame cerebral em outro, em acordo com outras publicações, em que a taxa de mortalidade variou de 0% a 1,5% (CASSON et al., 1992; PASTORINO et al., 1997; VAN GEEL et al., 1996).

O Registro Internacional de Metástases reportou em sua ampla casuística, com 5206 pacientes, taxas de mortalidade de 1% (n=51), variando em 0,6% para ressecções sublobares, 1,2% nas lobectomias e 3,6% nas pneumonectomias (PASTORINO et al., 1997). Mesmo na presença de múltiplas metástases, em que a ressecção completa não foi possível, a taxa de mortalidade aumentou de 0,8% para 2,4%. Casson et al. (1991) relataram complicações pós-operatórias em 12% (n=17) dos 58 pacientes tratados cirurgicamente, sendo que o empiema ocorreu em quatro pacientes, fístula aérea em três e insuficiência respiratória em dois; pericardite, insuficiência cardíaca congestiva, e sangramento pós-operatório, em um paciente cada. Apenas um óbito foi relatado 15 dias após a cirurgia, com índice de mortalidade de 1,5%. Weiser et al. (2000) relataram taxa de 7% a 8% de morbidade pós-operatória após segunda ressecção pulmonar para tratamento de nova recidiva, incluindo fístula aérea, pericardite, pneumonia e empiema pleural.

O prognóstico para pacientes com doença metastática parece ser fortemente determinado pelo número de nódulos metastáticos, segundo vários autores (BLACKMON et al., 2009; PUTMAN et al., 1984; SUZUKI et al., 2006; YOUNES et al., 2009). No entanto, uma análise de subgrupo reportou pacientes com múltiplos nódulos metastáticos, tratados com ressecção completa, notando-se que tal abordagem representou um forte preditor positivo de sobrevida, reduzindo o impacto do elevado número de metástases na sobrevida (REHDERS et al., 2007).

Pastorino et al. (1989) estudando 63 pacientes com sarcomas e osteosarcomas,

observaram sobrevida significativamente maior quando as metástases eram solitárias ($p < 0,025$). Rusch et al. (1995) relatando experiência do Memorial Sloan Kettering Cancer, referiram que os pacientes com nódulos pulmonar solitário metastático apresentaram sobrevida melhor. Younes et al. (1997) apresentaram em seu estudo prospectivo sobre metastasectomia pulmonar em tumores de várias histologias, que o número de nódulos ressecados maior que dois apresentou correlação desfavorável com a sobrevida, uma característica significativa nas análises univariada ($p = 0,0007$) e multivariada ($p = 0,016$), tanto na sobrevida global, como na sobrevida livre de doença ($p = 0,003$ e $p = 0,004$, análise univariada e multivariada, respectivamente).

Matsuzaki et al. (2003) estudaram 80 pacientes com metástases pulmonares provenientes de tumores com diversas histologias e observaram naqueles pacientes, com até três metástases, sobrevida de 40,5% em cinco anos e para aqueles com mais que três metástases, sobrevida de 18,1% em cinco anos ($p = 0,0006$), exaltando a importância do número de metástases ressecadas e relação com a sobrevida.

Saltzman et al. (1993) não observaram correlação entre o número de nódulos ressecados em 49 pacientes com osteosarcoma e sarcoma de partes moles, quando divididos em até três nódulos e maior que três nódulos ($p = 0,85$), resultado reproduzido por outros autores (CREAGAN et al., 1979; FRANCO et al., 2009; KANDIOLER et al., 1998; REHDERS et al., 2007; ROBINSON et al., 1994; STERNBERG et al., 2007; VAN GEEL et al., 1996). Gadd et al. (1993) mostraram que em 135 pacientes portadores de metástases pulmonares de SPM, a sobrevida não foi afetada pelo número ou tamanho das metástases ressecadas. Nesta amostra, 32% dos pacientes tinham metástase única, 32% entre duas e três metástases e 36% tinham mais que três metástases, resultado reproduzido por outros autores (JABLONS et al., 1989; VERAZIN et al., 1992).

Takita et al. (1981) publicaram, em série com metástases pulmonares de várias histologias, que a sobrevida mediana dos pacientes com metástase única foi de 27,3 meses,

comparada a 17 meses, para aqueles com dois ou mais nódulos ($p < 0,001$). Por outro lado, constataram que a sobrevida mediana foi maior para os pacientes com oito ou mais lesões, quando comparado àqueles com cinco a oito metástases.

Girard et al. (1997) relataram em estudo, 381 pacientes com metástases pulmonares divididos em dois grupos: carcinomas ($n=230$) e sarcomas ($n=151$), que a sobrevida em cinco e dez anos no primeiro grupo foi de 37% e 23% respectivamente, e 31% e 28% respectivamente nos pacientes com sarcomas (Log-Rank: não significativo). Apenas apresentou significância estatística ($p=0,002$), a diferença entre pacientes com uma metástase comparados aos com duas a quatro.

Billingsley et al. (1998) publicaram em sua série, pacientes portadores de sarcomas de partes moles ($n=719$), dos quais 117 pacientes apresentaram até quatro metástases com sobrevida mediana de 30 meses; 85 pacientes apresentaram mais que quatro metástases, com sobrevida mediana de 21,5 meses, entretanto, tais números não alcançaram diferença estatística na análise univariada ($p=0,067$).

Smith et al. (2008) estudaram o número de metástases em pacientes com metástases de SPM: 34 pacientes apresentaram uma metástase e 60 mais de uma metástase (mediana 2,5 nódulos/ cirurgia), com sobrevida mediana de 14 meses e 27 meses respectivamente. Adicionalmente, encontraram diferença importante na sobrevida entre estes dois grupos na análise univariada ($p < 0,01$). Neste estudo, o número de nódulos não contraindicou o tratamento cirúrgico, sendo que 29 (37,6%) pacientes foram submetidos à ressecção de um nódulo maligno, 26 (33,7%) pacientes submetidos à ressecção entre dois e quatro nódulos malignos e 22 (28,5%) pacientes apresentaram mais que quatro nódulos malignos ressecados, similarmente a outros relatos da literatura médica (LUDWIG et al., 2007; MATSUZAKI et al., 2003; PASTORINO et al., 1989; SALTZMAN et al., 1993; YOUNES et al., 1998).

Na amostra do presente estudo, dos pacientes que apresentaram apenas um nódulo maligno ressecado, cinco (6,6%) tinham neoplasia primária de pulmão e foram tratados com cirurgia radical – lobectomia pulmonar com linfadenectomia hilar e mediastinal.

Os pacientes com uma metástase ressecada apresentaram sobrevida mediana de 38,2 meses, maior do que os pacientes com dois a quatro nódulos ressecados, os quais apresentaram mediana de 24,8 meses. Por outro lado, a sobrevida mediana para os pacientes com mais de quatro nódulos foi maior se comparada ao grupo com duas a quatro metástases, ou seja, mediana de 36,7 meses. Embora a interpretação destes dados não esteja clara, podemos inferir que o número de nódulos, baseado em dados radiológicos, não deve excluir os pacientes da indicação cirúrgica.

Na análise univariada ($p=0,87$) não houve diferença estatística com relação a este fator, porém, houve diferença na análise multivariada ($p=0,003$).

Com relação ao número de nódulos, no total foram ressecados 273 nódulos, com média de 3,5 nódulos por toracotomia, variando de 1 a 14 nódulos ressecados por cirurgia.

Com relação ao tamanho dos nódulos ressecados, observamos que o diâmetro não esteve associado com a sobrevida, ou seja, mesmo para os pacientes com nódulos maiores que quatro centímetros (22,8%), não obtivemos diferença estatística quando comparados aos pacientes com nódulos de dimensões menores que quatro centímetros (77,2%). Nestes grupos pudemos observar diferença na sobrevida em termos numéricos, no entanto, sem impacto na sobrevida global ($p=0,23$).

Weiser et al. (2000) observaram que pacientes portadores de metástases de sarcoma de partes moles com diâmetro maior que dois centímetros ($n=43$), evoluíram de forma desfavorável quando comparados aos pacientes ($n=33$) com metástases menores que dois centímetros ($p=0,033$), com sobrevida mediana de 20 meses e 44 meses, respectivamente, resultado já

reportado por outros autores (MARINCOLA et al., 1990; MOUNTAIN et al., 1984). Ueda et al. (1993) reportaram, no entanto, uma análise na qual o diâmetro das metástases em pacientes com sarcoma de partes moles foi dividido em dois grupos: menor que cinco centímetros (n=13) e maior ou igual a cinco centímetros (n=10), com sobrevida estimada em cinco anos de 37,6 % e 13,3% respectivamente, porém, não houve significância estatística nesta amostra.

Matsuzaki et al. (2003) analisaram 60 pacientes com metástases de várias histologias até três centímetros e 20 pacientes com metástases maiores que três centímetros. Verificaram que a sobrevida cumulativa foi significativamente maior no primeiro grupo, atingindo dessa forma, diferença estatística (p=0,0001).

No presente estudo, 81,8% dos pacientes foram operados mediante ressecções sublobares, como a ressecção em cunha e a segmentectomia pulmonar, igualmente registrado por outros autores (BRICOLLI et al., 2005; FRANCO et al., 2009; REHDERS et al., 2008; SMITH et al., 2008; YOUNES et al., 2002, 2009). Em dez pacientes foi necessária a lobectomia pulmonar para a ressecção completa da (s) metástase (s), em sua maior parte, devido à posição hilar ou ao tamanho (Figura 24); em dois pacientes não foi possível a ressecção das metástases e não houve necessidade de pneumonectomia nesta amostra. A sobrevida mediana nos pacientes submetidos à ressecção em cunha/ segmentectomia foi de 36,7 meses, nos pacientes tratados com a lobectomia pulmonar, observamos sobrevida mediana de 35 meses; nos pacientes em que não foi possível a ressecção das lesões, a sobrevida mediana observada foi de 9,5 meses. Não houve significância estatística para esta variável (p=0.90).

Smith et al. (2008) demonstraram em seu estudo com metástases de sarcomas de partes moles, ressecções sublobares em 74 pacientes, lobectomias em 17 e pneumonectomias em três pacientes, devido a metástases com grande diâmetro e centrais. Ainda ressaltaram a necessidade de ressecções ampliadas (parede torácica, pleura mediastinal e linfadenectomias) em 16

pacientes. Não foi observado impacto na sobrevida global de acordo com o tipo de ressecção neste estudo.

Ludwig et al. (2007) relataram, em tumores de várias histologias, 276 pacientes submetidos à metastasectomia pulmonar, operados em sua maioria (80,3%) mediante ressecções sublobares, 12,3% operados por lobectomia pulmonar e 2,5% dos pacientes necessitaram pneumonectomia para ressecção completa das metástases. Ainda relataram ressecções combinadas, tais como a lobectomia e ressecção em cunha (1,4%) e segmentectomia (2,8%). Não foi observada significância estatística neste estudo.

Younes et al. (2009) relataram, em análise de 529 pacientes portadores de metástases pulmonares de diferentes histologias, que o tipo de ressecção realizada (cunha, n= 260; segmentectomia, n=180, lobectomia, n=65, pneumonectomia, n=3, biópsia, n=20) não apresentava influência na evolução dos pacientes se a ressecção completa tivesse sido realizada.

O objetivo principal da ressecção das metástases pulmonares é remover todo tumor grosseiramente palpável e visível, ao mesmo tempo preservando, ao máximo, o tecido parenquimatoso normal, considerando que novas recidivas podem ocorrer e novas ressecções poderão ser indicadas. Assim sendo, padronizou-se como margem segura e razoável, com o intuito de evitar recidivas locais, 10 milímetros de tecido normal circunferencialmente ao tumor (RUSCH et al., 1995; RUSCH et al., 2002). Como a maior parte das metástases é periférica ou subpleural, tais tumores normalmente são removidos com ressecções em cunha ou segmentectomias, fator que explica a baixa morbidade e mortalidade na maioria das séries. Ressecções maiores, como a lobectomia ou a pneumonectomia, são reservadas para condições especiais, no entanto, podem promover sobrevida semelhante àquelas observadas nas ressecções convencionais (BELAL et al., 2001; PUTMAN et al., 1993).

Spaggiari et al. (1998) estudaram 42 pacientes portadores de metástases de várias

histologias (29 sarcomas), que foram submetidos à pneumonectomia, com número médio de três nódulos ressecados por cirurgia (variando de um a vinte nódulos). Nesta série, 11 pacientes foram submetidos à quimioterapia neoadjuvante. Destes, seis pacientes tiveram suas metástases ressecadas de forma radical, sendo: dois com ressecção de carina; dois com ressecção de parede torácica; um com ressecção da veia cava superior e outro do átrio esquerdo. Observou-se óbito em três pacientes (4,8%), com sobrevida mediana de 6,5 meses e sobrevida estimada em cinco anos de 16,8%. Dois pacientes estavam vivos após dez anos de seguimento. Os autores concluíram que os resultados foram insuficientes para justificar tal procedimento e preconizaram que o candidato ideal para pneumonectomia deveria apresentar as seguintes características: idade abaixo dos 40 anos, intervalo livre de doença prolongado (> 12 meses) e metástase preferencialmente solitária (GIRARD et al., 1997; UEDA et al., 1993). Segundo os autores, a pneumonectomia é melhor indicada nos pacientes portadores de sarcomas de partes moles do que em pacientes com carcinomas, já que os sarcomas metastatizam exclusivamente para os pulmões em 70% dos casos (VAN GEEL et al., 1996).

Pastorino et al. (1997) demonstraram, através do Registro Internacional de Metástases Pulmonares, que foram realizadas 1014 (21%) lobectomias e 112 pneumonectomias (3%) para a ressecção completa das metástases pulmonares. 203 lobectomias e 6 pneumonectomias foram realizadas por meio de esternotomia mediana, com mortalidade de 1,2% e 3,6% respectivamente. Vaporcyan et al. (2001) relataram uma experiência com 19 pacientes submetidos à ressecção de metástases pulmonares, sob circulação extra-corpórea, em tumores com envolvimento do coração ou grandes vasos. Não foi observada mortalidade pós-operatória nesta amostra e a sobrevida, em dois anos, ocorreu em 45% dos pacientes. Os autores concluíram, então, que a indicação de ressecções radicais em casos selecionados é razoável.

A ressecabilidade é uma das características mais importantes no estudo das variáveis com

influência no prognóstico dos pacientes. Procura-se através da ressecção cirúrgica completa das metástases, proporcionar a não recidiva da neoplasia, fator imprescindível para sobrevida mais prolongada (CASSON et al., 1992; FRANCO et al., 2009; MATSUZAKI et al., 2003; PASTORINO et al., 2002; RUSCH et al., 1995; SMITH et al., 2008; TEMPLE et al., 2002; YOUNES et al., 2009). A sobrevida em cinco anos pode variar de 21% a 71% para os pacientes submetidos à ressecção completa (BRICCOLI et al., 2005; PASTORINO et al., 1997; VAN GEEL et al., 1996; YOUNES et al., 2002), sendo que nas maiores séries, este número varia entre 25% a 30% (TEMPLE et al., 2002).

Younes et al. (2002) relataram que a ressecção completa foi uma característica com influência expressiva na sobrevida global e livre de doença ($p < 0,01$), tanto na análise univariada como na multivariada, nos pacientes submetidos à metastasectomia para várias histologias. Rusch et al. (1995) e Putnam et al. (1984) também ressaltaram a importância da ressecção completa para obtenção de sobrevida prolongada na análise de pacientes com metástases de várias histologias. Casson et al. (1992) reportaram a ressecção completa em 58 pacientes com metástases de sarcomas de partes moles, com sobrevida absoluta em cinco anos de 25,8%, além disso, 11 pacientes estavam vivos sem doença após seguimento mediano de 76 meses.

Van Geel et al. (1996) examinaram um grupo de 255 pacientes portadores de SPM e osteosarcomas e verificaram 38% de sobrevida em cinco anos para os pacientes com ressecção completa. O ILD, o tipo e grau histológico do tumor primário, também mostraram-se significativos na análise univariada.

Foi realizado um estudo do Memorial Sloan-Kettering Cancer Center com pacientes portadores de sarcoma de partes moles ($n=3149$), dos quais, 719 (23%) desenvolveram metástases pulmonares. A sobrevida em cinco anos foi de 37% para o grupo tratado com ressecção completa e foi de 17% naqueles em que a ressecção completa não foi possível; o ILD

e a histologia do tumor primário também mostraram-se fatores determinantes na evolução dos pacientes.

Smith et al. (2008) relataram a ressecção completa em 74/94 pacientes com metástases de sarcomas de partes moles, em que a sobrevida mediana no grupo com ressecção completa foi de 22 meses, comparada a 9,5 meses no grupo em que a ressecção foi incompleta ($p < 0,0001$). Por outro lado, a sobrevida global estimada atingiu somente 18% em cinco anos, fato explicado, provavelmente, pelo grande número de metástases operadas (60 pacientes com múltiplas metástases) neste estudo.

Apesar dos argumentos que favorecem e reforçam a importância da ressecabilidade no impacto da sobrevida a longo prazo, incertezas acerca desta afirmação foram aventadas por certos autores (PATEL et al., 2003). Tal fato é baseado na prerrogativa de que todos os focos de metástases pulmonares são removidos cirurgicamente, no entanto, grande parte dos pacientes apresenta novas recidivas pulmonares (GIRARD et al., 1994; FROST et al., 1995). Obviamente, a presença de metástases ocultas é um fato real nesta questão e, muitas vezes, é negligenciada pelo cirurgião torácico. Outra questão reside no fato de que os pacientes com uma ou duas metástases se beneficiam mais do tratamento cirúrgico (PUTNAM et al., 1984; SHIMIZU et al., 1995), o que pode explicar a melhor evolução dos pacientes com tumores de biologia molecular distinta e de crescimento lento, ao invés do benefício associado ao tratamento cirúrgico radical. Alguns autores, ainda comparam pacientes com ressecção incompleta devido às condições clínicas desfavoráveis ou ao grande número de nódulos apresentados na avaliação pré-operatória. Tal comparação é inapropriada e pode refletir resultados não confiáveis (PATEL et al., 2003).

Recentemente, Younes et al. (2009) publicaram um estudo retrospectivo com 529 pacientes submetidos à metastasectomia pulmonar e relataram que a ressecção completa das neoplasias foi o fator prognóstico de maior impacto e associado com uma sobrevida mais

prolongada. Os pacientes tratados com ressecção completa apresentaram sobrevida em cinco anos de 35,1% e os pacientes com ressecção incompleta, uma sobrevida de 10,2%.

No presente estudo, a maioria dos pacientes (79,2%) foi submetida à ressecção completa, semelhante aos relatos da literatura (PASTORINO et al., 1997; SMITH et al., 2008; TEMPLE et al., 2002; YOUNES et al., 2009). A sobrevida mediana nos pacientes com ressecção completa foi de 44,8 meses, ao passo que, a sobrevida mediana foi de 9,5 meses nos pacientes em que a ressecção completa não foi possível (20,8%).

A ressecção completa na última toracotomia foi uma característica relacionada, claramente, a uma maior sobrevida a longo prazo, mostrando-se significativa, tanto na análise univariada quanto na análise multivariada e mantendo-se com influência prognóstica independente em ambas ($p < 0,001$).

Considerando os achados do presente estudo, verificamos que os principais determinantes do prognóstico para os pacientes com metástases de sarcomas de partes moles foram: o intervalo livre de doença, o número de metástases ressecadas e ressecabilidade destas metástases. As ressecções múltiplas, com toracotomias repetidas nas recorrências, são procedimentos seguros, efetivos e, em casos bem selecionados, podem ser curativos e promoverem sobrevida prolongada. Os resultados da literatura médica, muitas vezes são controversos, pois abordam tumores de diferentes tipos histológicos e a heterogenicidade desta população reduz a habilidade de discriminar fatores relacionados aos reais benefícios na sobrevida.

Estudamos separadamente este grupo de pacientes com metástases pulmonares de sarcomas de partes moles, de forma retrospectiva, para que possamos orientar estudos prospectivos futuros, e, de forma objetiva, indicar terapias para cada grupo e subgrupo de pacientes.

Desta forma, torna-se imperativa a necessidade de oferecer abordagens multidisciplinares distintas para cada grupo de pacientes. A colaboração interdisciplinar entre oncologistas clínicos, radioterapeutas, radiologistas, patologistas e cirurgiões deve favorecer a tendência a tratamentos complementares - baseados na experiência e pesquisa clínica - para pacientes com doença neoplásica agressiva e disseminada, elevando, assim, as chances de cura dos pacientes com metástases pulmonares.

6 CONCLUSÕES

6 CONCLUSÕES

Os dados do presente estudo permitiram concluir que:

1. A taxa de sobrevida global em cinco anos nos pacientes submetidos a ressecções das metástases pulmonares de sarcoma de partes moles foi de 34,7% (mediana 36,7 meses).
2. O intervalo livre de doença (ILD) > 16 meses, o número de nódulos ressecados (>4) e ressecção incompleta na última toracotomia, são fatores que afetam adversamente a sobrevida global dos pacientes com sarcomas de partes moles submetidos à metastasectomia pulmonar.
3. As variáveis ILD e ressecabilidade na última toracotomia, mantiveram-se como fatores independentes do prognóstico no modelo univariado ($p < 0,001$) e multivariado ($p < 0,001$).
4. A ressecção de metástases pulmonares de sarcomas de partes moles é um procedimento factível, com resultados de sobrevida a longo prazo interessantes. O presente estudo confirma que existem fatores prognósticos que poderão auxiliar na seleção de subgrupos de pacientes que mais se beneficiarão destes procedimentos.

7 REFERÊNCIAS

7 REFERÊNCIAS

- ABDALLA EK, PISTERS PW. Metastasectomy for limited metastases from soft tissue sarcoma. **Curr Treat Options Oncol.** 2002; 3(6): 497-505.
- ABBAS JS, HOLYOKE ED, MOORE, R, KARAKOUSIS CP. The surgical treatment and outcome of soft tissue sarcoma. **Arch Surg.** 2002; 116(6):765-9.
- ADJUVANT CHEMOTHERAPY FOR LOCALISED RESECTABLE SOFT-TISSUE SARCOMAS OF ADULTS: meta-analysis of individual data. Sarcoma meta-analysis collaboration. **Lancet.** 1997; 350(9092):1647-54.
- ANTMAN K, CROWLEY J, BZLCEZAK SP, RIVKIN SE, WEISS GR, ELIAS A, et al. An intergroup phase III randomized study of doxorubicin and dacarbazine with or without ifosfamide and mesna in advanced soft tissue sarcomas. **J Clin Oncol.** 1993; 13:1276-85.
- BACCI G, BRICCOLI A, PICCI P, FERRARI S. Metachronous pulmonary metastases resection in patients with Ewing's sarcoma initially treated with adjuvant or neoadjuvant chemotherapy. **Eur J Cancer.** 1995;31A(6):999-1001
- BAINS MS, GINSBERG RJ, JONES WG, MCCORMACK PM, RUSCH VW, BURT ME, et al. The Clamshell incision: an improved approach to bilateral pulmonary and mediastinal tumor. **Ann Thorac Surg.** 1994; 58:30-2.
- BAINS MS, MCCORMACK PM, GINSBERG KB, BURT ME, MARTINI N, RUSCH VW, et al. Accuracy of lung imaging in metastases with implications for the role of thoracoscopy. **Ann Thorac Surg.** 1993;56(4):863-5
- BELAL A, SALAH E, HAJJAR W. Pulmonary metastasectomy for soft tissue sarcomas: is it valuable? **J Cardiovasc Surg.** 2001; 42: 835-40.
- BILLINGSLEY KG, BURT ME, JARA E, GINSBERG RJ, WOODRUFF JM, LEUNG DH, et al. Pulmonary metastases from soft tissue sarcoma: analysis of patterns of diseases and postmetastasis survival. **Ann Surg.** 1999; 229(5): 602-10.
- BILLINGSLEY KG, JARNAGIN WR, FONG Y, BLUMGART LH. Segment-oriented hepatic resection in the management of malignant neoplasms of the liver. **J Am Coll Surg.** 1998;187(5):471-81
- BLAY JY, VAN GLABBEKE M, VERWEIJ J, OOSTEROM AT, LE CESNE A. Advanced soft-tissue sarcoma: a disease that is potentially curable for a subset of patients treated with chemotherapy. **Eur J Cancer.** 2003; 39(1): 64-9.
- BLACKMON SH, SHAH N, ROTH JA, CORREA AM, VAPORCIYAN AA, RICE DC, et al. Resection of pulmonary and extrapulmonary sarcomatous metastases is associated with long-term survival. **Ann Thorac Surg.** 2009; 88(3):877-84.

BORDEN EC, BAKER LH, BELL RS, BRANWELL V, DEMETRI GD, EINSENBURG BL, et al. Soft tissue sarcomas of adults: state of the translational science. **Clin Cancer.** 2003; 9(6):1941-56.

BRENNAN MF, CASPER ES, HARRISON LB, SHIU MH, GAYNOR J, HAJDU SI. The role of multimodality therapy in soft tissue sarcoma. **Ann Surg.** 1991; 214(3): 328-38.

BRENNAN MF, SINGER S, MAKI RG. Sarcomas of the soft tissue and bone. In: DeVita Jr. VT, Hellman S, Rosenberg SA, editores. **Cancer principles and practice of oncology.** Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2004. p.1581-637.

BRENNAN MF. Some conclusions on sarcomata of the extremities. **J Am Coll Surg.** 2005;201(4):496.

BRICCOLI A, ROCCA M, SALONE M. Management of lung metastases from musculoskeletal sarcomas. **Curr Orthop.** 2005; 19(4): 305-8.

CANCE WG, BRENNAN MF, DUDAS ME, HUANG CM, CORDON-CARDO C. Altered expression of the retinoblastoma gene product in human sarcomas. **N Engl J Med.** 1990;323(21):1457-62.

CANTER RJ, LI-XUAN Q, DOWNEY RJ, BRENNAN MF, SINGER S, MAKI RG. Perioperative chemotherapy in patients undergoing pulmonary resection for metastatic soft-tissue sarcoma of the lung. **Cancer** 2007; 10(9):2050-60.

CAO Y. Antiangiogenic cancer therapy. **Semin Cancer Biol.** 2004; 14(2): 139-45.

CASSON AG, PUTMAN JB, NATARAJAN MA, JOHNSTON DA, MOUNTAIN C, MCMURTREY M, et al. A Five-year survival after pulmonary metastasectomy for adult soft tissue sarcoma. **Cancer.** 1992; 69(3): 662-68.

CASSON AG, PUTMAN JB, NATARAJAN MA, JOHNSTON DA, MOUNTAIN C, MCMURTREY M, et al. Efficacy of pulmonary metastasectomy for recurrent soft tissue sarcoma. **J Surg Oncol.** 1991; 47(1):1-4.

CERFOLIO RJ, BRYANT AS. Is palpation of the nonresected pulmonary lobe(s) required for patients with non-small cell lung cancer? A prospective study. **J Thorac Cardiovasc Surg.** 2008; 135(2): 261-8.

CHANG AE, SCHANER EG, CONKLE DM, FLYE MW, DOPPMAN JL, ROSENBERG SA. Evaluation of computed tomography in the detection of pulmonary metastases: a prospective study. **Cancer.** 1979; 43(3): 913-6.

CHANG HR, GAYNOR J, TAN C, HAJDU SI, BRENNAN MF. Multifactorial analysis of the prognosis of survival in primary extremity liposarcoma. **World J Surg** 1990; 14(5): 610-8.

- Chiang AC, Massagué J. Molecular basis of metastasis. **N Engl J Med.** 2008; 359(26):2814-23.
- CHOONG PF, PRITCHARD DJ, RROCK MG, SIM FH, FRASSICA FJ. Survival after pulmonary metastasectomy in soft tissue sarcoma. Prognostic factor in 214 patients. **Acta Orthop Scand.** 1995; 66(6): 561-568.
- CLARK MA, FISCHER C, JUDSON I, THOMAS JM. Soft tissue sarcomas in adults. **N Engl J Med.** 2005; 353(7): 701-11.
- COLLINS VP, LOEFFLER RK, TIVEY H. Observations on growth rates of human tumors. **Am J Radiol.** 1956; 76(5): 988-1000.
- CORMIER JM, POLLOCK RE. Soft tissue sarcomas. **CA Cancer J Clin.** 2004; 54:94-109.
- COX DR. Regression models and life tables. **J Roy Statist Soc.** 1972; 34(2):187-220.
- DEVITA V.T. The relationship between tumor mass and resistance to chemotherapy. **Cancer.** 1983; 51(7):1209-20.
- DEVITA VT, LAAWRENCE TS, ROSENBERG SA. **De Vita, Hellmann, and Rosenberg's Cancer: principles and practice of oncology.** 8^a ed. Philadelphia: Wolters Kluwer/Lippincott Williams e Wilkins; 2008.
- DEVITA VT, LAWRENCE TS, ROSENBERG SA. **De Vita, Hellmann, and Rosenberg's cancer: principles and practice of oncology.** 7^a ed. Philadelphia: Wolters Kluwer/Lippincott Williams e Wilkins; 2005.
- D'INCALCI M, JIMENO J. Preclinical and clinical results with the natural marine product ET-743. **Expert Opin Investig Drugs.** 2003; 12(11):1843-53.
- EDMONSON JH, RYAN LM, BLUM RH, BROOKS JS, SHIRAKI M, FRYTAK S, et al. Randomized comparison of doxorubicin alone versus ifosfamide plus doxorubicin or mitomycin, doxorubicin or mitomycin, doxorubicin and cisplatin against advanced soft tissue sarcomas. **J Clin Oncol.** 1993; 11(7): 1269-1275.
- EILBER FR, TOWNSEND CM, WEINSENBURGER TH, MIRRA J, MORTON DL. A clinical pathologic study: preoperative intra-arterial Adriamycin and radiation therapy for extremity soft tissue sarcomas. In: **Management of primary and soft tissue tumors.** Chicago: Year Book Medical; 1997. p.411-22.
- EILBER FR, ECKARDT J. Surgical management of soft tissue sarcomas. **Semin Oncol.** 1997; 24(5): 526-33.
- ELIAS AD, ANTMAN KH. Adjuvant chemotherapy for soft tissue sarcoma: an approach in search of an effective regime. **Semin Oncol.** 1989; 16(4): 305-11.
- ELLIS PM, TATTERSALL MHN.; McCaughan B, Stalley P. Osteosarcoma and pulmonary

metastases: 15 years experience from a single institution. **ANZ J Surg.** 1997; 67(9):625-9.

ENNEKING WF, SPANIER SS, GOODMAN MA. A system for the surgical staging of musculoskeletal sarcoma. **Clin Orthop Relat Res.** 1980; 153: 106-20.

FARREL JT. Pulmonary metastases: a pathological clinical roentgenologic study based on 78 cases seen at necropsy. **Radiology.** 1935; 24: 444.

FLYE MW, WOLTERING G, ROSENBERG SA. Aggressive pulmonary resection for metastatic soft tissue sarcomas. **Ann Thorac Surg.** 1991; 37: 247-53.

FONG Y, COIT DG, WOODRUFF JM, BRENNAN MF. Lymph node metastasis from soft tissue sarcoma in adults: analysis of data from a prospective database of 1772 sarcoma patients. **Ann Surg.** 1993; 217(1): 72-7.

GARCIA FRANCO CE, ALGARRA SM, EZCURRA AT, GUILLEN-GRIMA F, MINDAN JP, BUXALLEU WT. Long-term results after resection for soft tissue sarcoma pulmonary metastases. **Interact Cardiovasc Thorac Surg.** 2009; 9(2): 223-6.

FROST DB. Pulmonary metastasectomy for soft tissue sarcomas: is it justified? **J Surg Oncol.** 1995; 59(2): 110-5.

FRUSTACI S, GHERLINZONI F, DE PAOLI A, BONETTI M, AZZARELLI A, COMANDORE A, et al. Adjuvant chemotherapy for adult soft tissue sarcomas of the extremities and girdles: results of the Italian randomized cooperation trial. **J Clin Oncol.** 2001; 19(5):1238-47.

GADD MA, CASPER ES, WOODRUFF JM, MCCOMARCK PM, BRENNAN MF. Development and treatment of pulmonary metastases in adult patients with extremity soft tissue sarcoma. **Ann Surg.** 1993; 218(6): 705-12.

GADGEEL SM, HARLAN LC, ZERUTO CA, OSSWALD M, SCHWARTZ AG. Patterns of care in a population-based sample of soft tissue sarcoma patients in the United States. **Cancer.** 2009;115(12):2744-54.

GINSBERG JS, WELLS PS, KEARON C, ANDERSON D, CROWTHER M, WEITZ JI, et al. Sensitivity and specificity of a rapid whole-blood assay for D-dimer in the diagnosis of pulmonary embolism. **Ann Intern Med.** 1998;129(12):1006-11

GIRARD P, BRUN-PASCAUD M, ROUX P. Treatment of pneumocystosis: preclinical evaluation. **Rev Pneumol Clin.** 1991;47(3):109-14.

GIRARD P, SPAGGIARI L, BALDEYROU P, LE CHEVALIER T, LE CESNE A, ESCUDIER B, et al. Should the number of pulmonary metastases influence the surgical decision? **Eur J Cardiothorac Surg.** 1997; 12(3): 385-92.

GIRARD P, BALDEYROU P, LE CHEVALIER T, LEMOINE G, TREMBLAY C, SPIELMANN M, et al. Surgical resection of pulmonary metastases. Up to what number? **Am J Respir Critic Care Med.** 1994; 149(2): 469-76.

GURNEY JG, SEVERSON RK, DAVIS S, ROBINSON LL. Incidence of cancer in children in the United States. Sex-, race-, and 1-year age- specific rates by histologic type. **Cancer.** 1995; 75(8): 2186-95.

GUPTA GP, NGUYEN DX, CHIANG AC, BOS PD, KIM JY, NADAL C, et al. Mediators of vascular remodeling co-opted for sequential steps in lung metastasis. **Nature.** 2007; 446:765-70.

GREENALL MJ, MAGILL GB, DECOSSE JJ, BRENNAN MF. Chemotherapy for soft tissue sarcoma.

Surg Gynecol Obstet. 1986;162(2):193-8.

GREENE FL, PAGE DL, FLEMING ID. **AJCC cancer staging system manual.** 6th ed. New York: Springer-Verlag; 2002.

GRUNENWALD D, SPAGGIARI L, GIRARD P, BALDEYROU P, FILAIRE M, DENNEWALD G. Completion pneumonectomy for lung metastases: is it justified? **Eur J Cardiothorac Surg.** 1997;12(5):694-7

GRUNENWALD D, SPAGGIARI L, GIRARD P, BALDEYROU P, POSEA R, LAMER C, BOUREL P, LE CHEVALIER T. Lung resection for recurrence after pneumonectomy for metastases. **Bull Cancer.** 1997;84(3):277-81.

HAYES AJ, MOSTYN-JONES A, KOBAN MU, A'HERN R, BURTON P.; THOMAS JM. Serum vascular endothelial growth factor as a tumour marker in soft tissue sarcoma. **Br J Surg.** 2004; 91(2):242-7.

HENSLEY ML, MAKI R, VENKATRAMAN E, GELLER G, LOVEGREN M, AGHAJANIAN C, et al. Gemcitabine and docetaxel in patients with unresectable leiomyosarcoma: results of a phase II trial. **J Clin Oncol.** 2002; 20(12):2824-31.

HURWITZ H, FEHRENBACHER L, NOVOTNY W, CARTWRIGHT T, HAINSWORTH J, HEIM W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluororacil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. **N Engl J Med.** 2004; 350(23):2335-42.

HUTH JF, HOLMES EC, VERNON SE, CALLERY CD, RAMMING KP, MORTON DC. Pulmonary resection for metastatic sarcoma. **Am J Surg.** 1980; 140(1):9-16.

INTERMULLO E, CAVISSI SD, RAEMDONCK DV, FRIEDEL G, TREASURE T. Pulmonary metastasectomy : A survey of current practice amongst members of the European Society of Thoracic Surgeons. **J Thorac Oncol.** 2008; 3(11): 1257-66.

JABLONS D, STEINBERG SM, ROTH J, PITTALUGA S, ROSENBERG SA, PASS HI. Metastasectomy for soft tissue sarcoma: further evidence of efficacy and prognostic indicators. **J Thorac Cardiovasc Surg.** 1989; 97: 695-705.

JEMAL A, SIEGEL R, WARD E, MURRAY T, XU J, THUN MJ. Cancer Statistics, 2007. **C.A. Cancer J Clin.** 2007; 57(1): 43-66.

JOHNSTON MR. Median sternotomy for resection of pulmonary metastases. **J Thorac Cardiovasc Surg.** 1983; 85:516-22.

JOSEPH WL, MORTON DL, ADKINS PC. Variation in tumor doubling time in patients with pulmonary metastatic disease. **J Surg Oncol.** 1971; 3(2):143-9.

KANE JM. Surveillance strategies for patients following surgical resection of soft tissue sarcomas. **Curr Opin Oncol.** 2004; 16(4):328-32.

KAPLAN EL. Nonparametric estimation form incomplete observations. **J Am Stat Assoc.** 1958; 77: 457-81.

KAWAI A, FUKUMA H, BEPPU Y. Pulmonary resection for metastatic soft tissue sarcomas. **Clin Orthop.** 1995; 66(310): 188-93.

KERN KA, PASS HI, ROTH JA. Surgical treatment of pulmonary metastases. In: Rosenberg SA, editor. **Surgical Treatment of Metastatic Cancer.** 1990. p.69-100.

KIMURA H, SUZUKI M, ANDO S, IIDA T, TATESAKI S, ISIL T, et al. Pulmonary metastasectomy for osteosarcoma and soft tissue sarcomas. **Gan To Kagaku Ryoho.** 2004; 31(9): 1319-23.

KONDO H, OKOMURA T, OHDE Y, NAKAGAWA H. Surgical treatment for metastatic malignancies. Pulmonary metastases: indications and outcomes. **Int J Clin Oncol.** 2005; 10(2): 81-5.

LANZA LA, PUTNAM JB, BENJAMIN RS, ROTH JA. Response to chemotherapy does not predict survival after resection of sarcomatous pulmonary metastases. **Ann Thorac Surg.** 1991; 51(2): 219-24.

LANDRENEAU RJ, PIGULA F, LUKETICH JD. Acute and chronic morbidity differences between muscle-sparing and standard thoracotomies. **J Thorac Cardiovasc Surg.** 1996; 112(5): 1346-51.

LANDRENEAU RJ, MACK MJ, HAZELRIGG SR. Video-assisted thoracic surgery: A minimally invasive approach to thoracic oncology. In: De Vita VT, Hellman S, Rosenberg SA, editores. **Cancer: principles e practice of oncology updates.** 8 ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 1994. p.1-14.

LIEBL LS, ELSON F, QUASS A, GAWAD KA, IZBICKI JR. Value of repeat resection for

survival in pulmonary metastases from soft tissue sarcomas. **Anticanc Res.** 2007; 27(4): 2897-902.

LIN JC, WIECHMANN RJ, SZWERC MF, HAZELRIGG SR, FERSON PF, NAUNHEIM KS, et al. Diagnosis and therapeutic video-assisted thoracic surgery resection of pulmonary metastases. **Surgery.** 1999; 126(4): 636-42.

LUDWIG C, CERINZA J, PASSLICK B, STOELBEN E. Comparison of the number of pre-, intra-, and postoperative lung metastases. **Eur J Cardiothorac Surg.** 2008; 33(3): 470-2.

MARGARITOSA S, CESARIO A, GALETTA D, KAWAMUKAI K, MEACCI E, GRANONE P. Staged axillary thoracotomy for bilateral lung metastases: an effective and minimally invasive approach. **Eur J Cardiothorac Surg.** 1999;16 (Suppl 1): S37-S39.

MARINCOLA FM, MARK JB. Selection factors resulting in improved survival after surgical resection of tumors metastatic to the lungs. **Arch Surg.** 1990; 125(10): 1387-1393.

MATSUZAKI Y, SHIMIZU T, EDAGAWA M, HARA M, TOMITA M, AYABE T, ONITSUKA T. The law of 3: prognostic parameters for resected metastatic pulmonary tumors. **Ann Thorac Cardiovasc Surg.** 2003; 9(5): 290-294.

MCCARTER MD, JAQUES DP, BRENNAN MF. Randomized clinical trials in soft tissue sarcoma. **Surg Oncol Clin N Am.** 2002; 11(1): 11-22.

MCCORMACK PM, BAINS MS, BEGG CB, BURT ME, DOWNEY RJ, PANICEK DM, et al. Role of video-assisted thoracic surgery in the treatment of pulmonary metastases: results of a prospective trial. **Ann Thorac Surg.** 1996; 62: 213-6.

MCCORMACK PM, MARTINI N. The changing role of surgery for pulmonary metastases. **Ann Thorac Surg.** 1979; 28: 139-45.

MENTZER SJ, ANTMAN KH, ATTINGER C, SHEMIN R, CORSON JM, SUGARBAKER DJ. Selected benefits of thoracotomy and chemotherapy for sarcoma metastatic to the lung. **J Surg Oncol.** 1993; 53(1): 54-59.

MINEO TC, POMPEO E, AMBROGI V, PISTOLESE C. Video-assisted approach for transxiphoid bilateral metastasectomy. **Ann Thorac Surg.** 1999; 67: 1808-10.

MINTZER RA, MALAVE SR, NEIMAN HL, MICHAELIS LL, VANECKO RM, SANDERS JH. Computed vs. conventional tomography in evaluation of primary and secondary pulmonary neoplasms. **Radiology.** 1979; 132(3): 653-9.

MOCELLIN S, ROSSI CR, BRANDES A, NITTI D. Adult soft tissue sarcomas: conventional therapies and molecularly targeted approaches. **Cancer Treat Res.** 2006; 32(1): 9-27.

MOUNTAIN CF, KHALIL KG, HERMES KE, FRAZIER OH. The contribution of surgery to the management of carcinomatous pulmonary metastases. **Cancer.** 1978; 41(3): 833-40.

MUTSAERTS EL, ZOETMULDER FA, MEIJER S, BAAS P, HART AA, RUTGERS EJ. Outcome of thoracoscopic primary metastasectomy evaluated by confirmatory thoracotomy. **Ann Thorac Surg.** 2001; 72: 230-3.

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; 28(8): 864-8.

NGUYEN DX, MASSAGUÉ J. Genetic determinants of cancer metastasis. **Nat Rev Genet.** 2007; 8(5): 341-52.

ONITSUKA A, KATAGIRI Y, KIYAMA S, MIMOTO H, NAKAMURA T, TODA K, et al. Hilar cholangiocarcinoma associated with sarcoid reaction in the regional lymph nodes. **J Hepatobiliary Pancreat Surg.** 2003;10(4):316-20

O'SULLIVAN B, PISTERS PW. Staging and prognostic factor evaluation in soft tissue sarcoma. **Surg Oncol Clin N Am.** 2003; 12(2): 333-53.

PAIROLERO PC, CREAGAN ET, FLEMING TR, EDMONSON JE. Pulmonary resection for metastatic nonosteogenic sarcoma. **Cancer.** 1979; 44(5):1908-12.

PASS HI, DWYER A, MAKUCH R, ROTH JÁ. Detection of pulmonary metastases in patients with osteogenic and soft-tissue sarcomas: the superiority of CT scans compared with conventional linear tomograms using dynamic analysis. **J Clin Oncol.** 1985;3(9):1261-5

PASTORINO U, BUYSE M, FRIELDER G. Long- term results of lung metastasectomy: prognostic analyses based on 5206 cases. **J Thorac Cardiovasc Surg.** 1997; 113(1): 31-49.

PASTORINO U. Metastasectomy for soft tissue sarcomas present achievements and future prospects. In: Verweij J, Pinedo HM, Suit HD, editors. **Soft Tissue Sarcomas: Present achievements and Future Prospects.** New York: Spring; 1997. p.65-75.

PASTORINO U, VALENTE M, GASPARINI M, AZZARELLI A, SANTORO A, ALLOISIO M, et al. Lung resection for metastatic sarcomas: total survival from primary treatment. **J Surg Oncol.** 1989; 40(4):275-80.

PASTORINO U, VALENTE M, MUSCOLINO G. Muscle-sparing antero-lateral thoracotomy for pulmonary or mediastinal lesions. In: Motta G, editor. Harpole DH. **Lung Cancer: frontiers in science and treatment.** **Ann Surg.** 1995; 221(4):431.

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.

PASTORINO U, VERONESI G, LANDONI C, LEON, M, PICCHIO M, SOLLI PG. Fluorodeoxyglucose positron emission tomography improves preoperative staging of respectable

lung metastases. **J Thorac Cardiovasc Surg.** 2003; 126:1906-10.

PASTORINO U, VALENTE M, GASPARINI M. Median sternotomy and multiple lung resections for metastatic sarcomas. **Eur J Cardiothorac Surg.** 1990; 4(9): 477-81.

PASTORINO U. Benefits of neoadjuvant chemotherapy in NSCLC. **Chest.** 1996;109(5 Suppl):96S-101S.

PATEL SR, BEACH J, PAPADOPOULOS N, BURGESS MA, TRENT J, JENKINS J, BENJAMIN RS. Results of a 2-arm Phase II study of 9-nitrocamptothecin in patients with advanced soft-tissue sarcomas. **Cancer.** 2003;97(11):2848-52

PATEL SR, JENKINS J, PAPADOPOULOS N, BURGESS MA, PLAGER C, GUTTERMAN J. Pilot study of vitaxin- an angiogenesis inhibitor in patients with advanced leiomyosarcomas. **Cancer.** 2001; 92(5): 1347-8.

PEZZI C, POLLOCK R, EVANS H, LORIGAN JG, PEZZI TA, BENJAMIN RS, et al. Preoperative chemotherapy for soft tissue sarcomas of the extremity. **Ann Surg.** 1990; 211(4): 476-81.

PISTERS PW, BALLO MT, PATEL SR. Preoperative chemoradiation strategies for localized sarcoma. **Ann Surg Oncol.** 2002; 9(6): 535-42.

PISTERS PW. Preoperative chemotherapy and split-course radiation therapy for patients with localized soft tissue sarcomas: home run, base hit, or strike out? **J Clin Oncol.** 2006;24(4):549-51.

PISTERS PW, PATEL SR, PRIETO VG, THALL PF, LEWIS VO, FEIG BW, et al. Phase I trial of preoperative doxorubicin-based concurrent chemoradiation and surgical resection for localized extremity and body wall soft tissue sarcomas. **J Clin Oncol.** 2004;22(16):3375-80.

PISTERS PW, POLLOCK RE. Staging and prognostic factors in soft tissue sarcoma. **Semin Radiat Oncol.** 1999;9(4):307-14.

POCARD M, AZORIN JF, DELEPINE N, TREMBLAY B, DESTABLE MD. Chemotherapy perioperative lors des résections de métastases pulmonaires de sarcomes. **Bull Cancer.** 1994; 81:129-33.

POTTER DA, GLENN J, KINSELLA T, GLATSTEIN E, LACK EE, RESTREPO C, et al. Patterns of recurrence in patients with high grade soft tissue sarcomas. **J Clin Oncol.** 1985; 3(3): 353-66.

POTTER DA, KINSELLA T, GLATSTEIN E, WESLEY R, WHITE DE, SEIPP CA, et al. High-grade soft tissue sarcomas of the extremities. **Cancer.** 1986;58(1):190-205.

PORTER GA, CANTOR SB, WALSH GL, RUSCH VW, LEUNG DH, DEJESUS 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(5):1366-72.

POGREBNIAK HW, ROTH JA, STEINBERG SM, ROSENBERG SA, PASS HI. Reoperative pulmonary resection in patients with metastatic soft tissue sarcoma. **Ann Thorac Surg.** 1991; 52(2): 197-203.

POGREBNIAK HW, PASS HI. Initial and reoperative pulmonary metastasectomy: indications, technique, and results. **Semin Surg Oncol.** 1993;9(2):142-9.

PUTNAM JB, ROTH JA, WESLEY MN, JOHNSTON MR, ROSENBERG SA. Analysis of prognostic factors in patients undergoing resection of pulmonary metastases from soft tissue sarcomas. **J Thorac Cardiovasc Surg.** 1984; 87(2):260-68.

PUTNAM JB, SUELL DM, NATARAJAN G, ROTH JA. Extended resection of pulmonary metastases: is the risk justified? **Ann Thorac Surg.** 1993; 55:1440-6.

PUTNAM JB JR, 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(5):516-23.

PUTNAM JB JR, GORENSTEIN LA. Resection of pulmonary metastasis to the azygous lobe from a malignant fibrous histiocytoma. **Chest.** 1992;101(3):863-5.

RAY-COQUARD I, THIESSE P, RANCHERE-VINCE D, CHAUVIN F, BOBIN JY, SUNYACH MP, et al. Conformity to clinical practice guidelines, multidisplinary management and outcomes of treatment for soft tissue sarcomas. **Ann Oncol.** 2004; 15(2): 307-15.

RIZZONI WE, PASS HI, WESLEY MN, ROSENBERG SA, ROTH JA. Resection of recurrent pulmonary metastases in patients with soft tissue sarcomas. **Arch Surg.** 1986; 121(11): 1248-52.

REHDE A, HOSCH SB, SCHEUNEMANN P, STOECKLEIN NH, KNOEFEL WT, PEIPER M. Benefit of Surgical of Lung Metastases in Soft Tissue Sarcoma. **Arch Surg.** 2007; 142(1): 70-5.

REICHLER A, BROSS K, VOGT T, BATAILLE F, WILD P, BERAND A. Pioglitazone and rofecoxib combined with angio-statically scheduled trofosfamide in the treatment far-advanced melanoma and soft tissue sarcoma. **Cancer.** 2004; 101(10): 2247-57.

ROBERT JH, AMBROGI V, MERMILLOD B, DAHABRECH D, GOLDSTRAW P. Factors influencing long-term survival after lung metastasectomy. **Ann Thorac Surg.** 1997; 63(3): 777-

84.

ROBINSON MH, SHEPPARD M, MOSKOVIC E, FISCHER C. Lung metastasectomy in patients with soft tissue sarcomas. **Br J Radiol.** 1994; 67(794): 129-35.

ROSEN G, HUVOS AG, MOSENDE C, BEATTIE JR, EJ, EXELBY PR, CAPPAROS B, et al. Chemotherapy and thoracotomy for metastatic osteogenic sarcoma. **Cancer.** 1978; 41(3): 841-9.

ROSEN G, MARCOVE RC, HUVOS AG, CAPARROS BI, LANE JM, NIRENBERG A, et al. Primary osteogenic sarcoma: eight-year experience with adjuvant chemotherapy. **J Cancer Res Clin Oncol.** 1983;106 Suppl:55-67.

ROTH JA, PUTNAM JB, WESLEY MN, ROSENBERG SA. Differing determinants of prognosis following resection of pulmonary metastases from osteogenic and soft tissue sarcoma patients. **Cancer.** 1985; 55(6): 1361-6.

ROTH JA, PASS HI, WESLEY MN, WHITE D, PUTNAM JB, SEIPP C. Comparison of median sternotomy and thoracotomy for resection of pulmonary metastases in patients with soft tissue sarcomas. **Ann Thorac Surg.** 1986; 42: 134-8.

ROTH JA, BALCH CM. Thoracic surgery training: it is time for a change. **Ann Thorac Surg.** 1991;51(5):818-9.

ROTH JA, RESTREPO C, SCUDERI P, BALDWIN RW, REICHERT CM, HOSOI S. Analysis of antigenic expression by primary and autologous metastatic human sarcomas using murine monoclonal antibodies. **Cancer Res.** 1984;44(11):5320-5.

RUSCH VW. Pulmonary metastasectomy. Current indications. **Chest.** 1995; 107(6): 322S-31S.

RUSCH VW. Surgical techniques for pulmonary metastasectomy. **Semin Thorac Cardiovasc Surg.** 2002; 14: 4-9.

RYDHOLM A, GUSTAFSON P, ALVEGÅRD TA, SAETER G, BLOMQVIST C. Prognostic factors in soft tissue sarcoma. A review and the Scandinavian Sarcoma Group experience. **Acta Orthop Scand Suppl.** 1999;285:50-7.

SALTZMAN DA, SNYDER CL, FERREL KL, THOMPSON RC, LEONARD AS. Aggressive metastasectomy for pulmonic sarcomatous metastases: a follow-up study. **Am J Surg.** 1993; 166(5): 543-7.

SANTORO A, TURSZ T, MOURIDSEN H, VERWEIJ J, STEWARD W, SOMERS R, et al. Doxorubicin versus CYVA-DTIC versus doxorubicin plus ifosfamide in first-line treatment of advanced soft tissue sarcomas. A randomized study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer, Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. **J Clin Oncol.** 1997 Jul; 13: 1537-45.

SANTORO A, TURSZ T, MOURIDSEN H, VERWEIJ J, STEWARD W, SOMERS R, et AL. Doxorubicin versus CYVADIC versus doxorubicin plus ifosfamide in first-line treatment of advanced soft tissue sarcomas: a randomized study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. **J Clin Oncol.** 1995;13(7):1537-45.

SCHABEL JR, FM. Rationale for adjuvant chemotherapy. **Cancer.** 1993; 39(6): 2875-82.

SCHOTTENFELD D. The etiology and prevention of aerodigestive tract cancers. **Adv Exp Med Biol.** 1992;320:1-19

SHIMIZU J, ODA M, HAYASHI Y, MORITA K, ARANO Y, MATSUMOTO I, et al. Results of surgical treatment of pulmonary metastases. **J Surg Oncol.** 1995; 58(1): 57-62.

SMITH R, PAK Y, KRAYBILL W, KANE JM. Factors associated with actual long-term survival following soft tissue sarcoma pulmonary metastasectomy. **Eur J Surg Oncol.** 2008; 35(4): 356-61.

SPAGGIARI L, GRUNENWALD DH, GIRARD P, SOLLI P, CHEVALIER T.L. Pneumonectomy for lung metastases: indications, risks, and outcome. **Ann Thorac Surg.** 1998; 66(6): 1930-3.

SONGUR N, DINÇ M, OZDILEKCAN C, EKE S, OK U, OZ M. Analysis of lung metastases in patients with primary extremity sarcoma. **Sarcoma.** 2003; 7(2): 63-7.

SONETT JR. Pulmonary metastases: biologic and historical justification for VATS. Video assisted thoracic surgery. **Eur J Cardiothorac Surg.** 1999; 16(Suppl 1): S13-S15.

SPIRA AL, ETTINGER DS. The role of chemotherapy in soft tissue sarcomas. **Oncologist** 2002; 7: 958-65.

SUGARBAKER DJ, MENTZER SJ, DECAMP M, LYNCH TJ JR, STRAUSS GM. Extrapleural pneumonectomy in the setting of a multimodality approach to malignant mesothelioma. **Chest.** 1993;103(4 Suppl):377S-81S.

SUZUKI M, IWATA T, ANDO S, LIDA T, NAKAJIMA T, ISHII T, et al. Predictors of long-term survival with pulmonary metastasectomy for osteosarcomas and soft tissue sarcomas. **J Cardiovasc Surg.** 2006; 47(5): 603-8.

TAKITA H, EDGERTON F, KARAKOUSIS C. Surgical management of metastases to the lung. **Surg Gynecol Obstet.** 1981; 152:191-194.

TEMPLE LK, BRENNAN MF. The role of pulmonary metastasectomy in soft tissue sarcoma. **Semin Thorac Cardiovasc Surg.** 2002; 14(1): 35-44.

THERASSE P, ARBUCK SG, EISENHAUER EA, WANDERS J, KAPLAN RS, RUBINSTEIN

L, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. **J Natl Cancer Inst.** 2000; 92(3): 205-16.

TIMMERMAN RD, COSTAS SB, PASS HI, FONG Y, DUPUY DE, DAWSON LA, et al. Local surgical, ablative, and radiation treatment of metastases. **CA Cancer J Clin.** 2009; 59(3): 145-70.

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.

TURNER JW, JAFFE HL. A clinical and roentgenological study of involvement of skeleton and lungs. **Am J Roentgenol.** 1935; 43:479.

UEDA T, UCHIDA A, KODAMA K, DOI O, NAKAHARA K, FUJII Y, et al. Aggressive pulmonary metastasectomy for soft tissue sarcomas. **Cancer.** 1993; 72(6): 1919-25.

VAN GLABEKKE M, VAN OOSTERON AT, OOSTERHUIS JW, MOURIDSEN H, CROWTHER D, SOMERS R, et al. Prognostic factors for the outcome of chemotherapy in advanced soft tissue sarcoma: an analysis of 2,185 patients treated with anthracycline-containing first-line regimens- A European Organization for Research and Treatment of Cancer Soft Tissue Sarcoma Group Study. **J Clin Oncol.** 1999; 17(1): 150-7.

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 the Research and Treatment of Cancer-Soft Tissue and Bone Sarcoma Group study of 255 patients. **Cancer.** 1996; 77(4): 675- 82.

VAN GEEL AN, HOEKSTRA HJ, VAN COEVORDEN F, MEYER S, BRUGGINK EDM, BLANKENSTEIJN JD. Repeated resection or recurrent metastatic soft tissue sarcoma. **Eur J Surg.** 1994; 20(4): 436-40.

VAN OOSTERON AT, MOURIDSEN HT, NIELSEN OS, DOMBERNOWSKY P, KRZEMIENIECKI K, JUDSON I, et al. Results of randomized studies of the EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group (STBSG) with two different ifosfamide regimens in first and second-line chemotherapy in advanced soft tissue sarcoma patients. **Eur J Cancer.** 2002; 38(18): 2397-406.

VERAZIN GT, WARNEKE JA, DRISCOLL DL, KARAKOUSIS C, PETRELLI NJ, TAKITA H. Resection of lung metastases from soft tissue sarcomas: a multivariate analysis. **Arch Surg.** 1992; 127(12): 1407- 11.

WEINGRAD DN, ROSENBERG SA. Early lymphatic spread of osteogenic and soft tissue sarcomas. **Surgery.** 1978; 84(2): 231-40.

WEISER MR, DOWNEY RJ, LEUNG DHY, BRENNAN M. Repeat resection of pulmonary metastases in patients with soft tissue sarcomas. **J Am Coll Surg.** 2000; 191(2): 184-91.

WEITZ J, ANTONESCU CR, BRENNAN MF. Localized extremity soft tissue sarcomas: improved knowledge with unchanged survival over time. **J Clin Oncol.** 2003; 21(14): 2719-25.

YANG JC, HAWORTH L, SHERRY RM, HWU P, SCHWARTZENTRUBER DJ, TOPALIAN SL, et al. A randomized trial of bevacizumab, an antivascular endothelial growth factor antibody, for metastatic renal cancer. **N Engl J Med.** 2003; 349(5): 427-34.

YOUNES RN. Tratamento cirúrgico das metástases pulmonares. **Tumores Torácicos.** Rio de Janeiro: MEDSI; 1997. p.371-404.

YOUNES RN, HADDAD FJ, FERREIRA F, GROSS JL. Surgical removal of pulmonary metastases: a prospective study in 182 patients. **Rev Assoc Med Bras.** 1998; 44(3): 218-25.

YOUNES RN, GROSS JL, DEHEINZELIN D. Surgical resection of unilateral metastases: Is bilateral thoracotomy necessary? **World J Surg.** 2002; 26(9): 1112-6.

YOUNES RN, GROSS JL, TAIRA AM, MARTINS AAC, NEVES GS. Surgical resection of lung metastases: results from 529 patients. **Clinics.** 2009; 64(6): 535-41.

YOVINE A, RIOFRIO M, BLAY JY, BRAIN E, ALEXANDRE J, KAHATT C, et al. Phase II study of ecteinascidin-43 in advanced pretreated soft tissue sarcoma patients. **J Clin Oncol** 2004; 22(5): 890-99.