

Méthodes de traitement locales en cas d'oligométastases pulmonaires

Christoph J. Ackermann^a, Markus Joerger^a, Lukas Hechelhammer^b, Michael Schmücking^{c,d}, Tino Schneider^e, Christian Rothermundt^a, André Dutly^f, Martin Früh^a

^a Klinik für Onkologie und Hämatologie Kantonsspital St. Gallen; ^b Klinik für Radiologie Kantonsspital St. Gallen; ^c Universitätsklinik für Radio-Onkologie Inselspital Bern; ^d Strahlencenter Hamburg/CyberKnife Center Hamburg; ^e Klinik für Pneumologie Kantonsspital St. Gallen;

^f Klinik für Chirurgie Kantonsspital St. Gallen

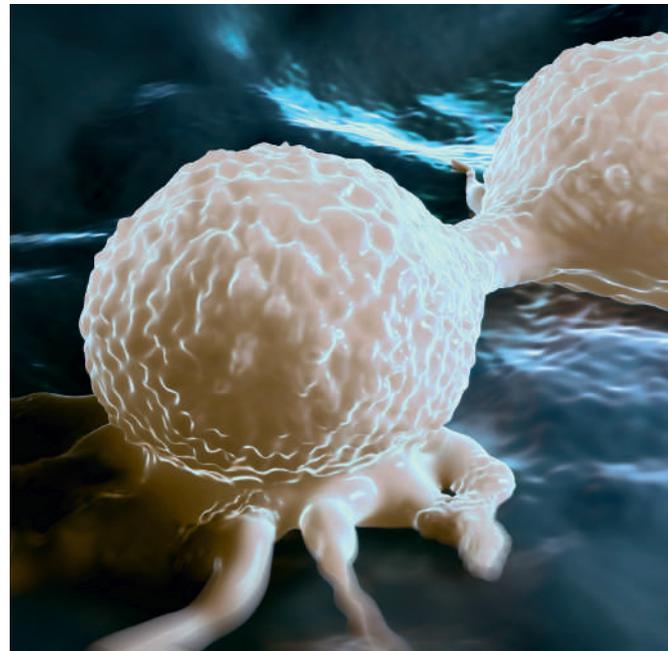
Introduction

La survenue de métastases de tumeurs solides indique généralement que la maladie se trouve à un stade palliatif [1]. Les métastases pulmonaires sont une première manifestation fréquente de cancer métastatique, et elles se développent chez environ un tiers des patients au cours de la maladie [2]. Sur le plan clinique, la distinction est faite entre une métastase pulmonaire solitaire, des oligométastases pulmonaires ou des métastases pulmonaires disséminées. Dans ce dernier cas, la thérapie systémique est généralement le traitement de choix. En cas de métastase pulmonaire solitaire, il convient de toujours envisager la possibilité d'un carcinome pulmonaire secondaire curable, de mettre en route les examens complémentaires et, le cas échéant, d'initier le traitement approprié. Cet article décrit les méthodes actuelles de traitement local d'une oligométastatisation pulmonaire.

L'emploi du terme d'oligométastatisation varie dans la littérature scientifique [3]. Habituellement, on parle d'oligométastatisation en présence de ≤ 5 métastases (définition de Hellmann [4, 5]). L'hypothèse d'une dissémination métastatique par étapes, avec un stade intermédiaire «oligométastatique» comportant un nombre limité de métastases, a été formulée dans les années 90 [4]. Elle postule que les patients présentant des oligométastases peuvent tirer profit d'une thérapie locorégionale à but curatif. L'incidence de l'oligométastatisation s'accroît en raison d'examen de suivi plus fréquents et de méthodes de diagnostic plus précises [3].

Alors qu'il existe peu d'études randomisées évaluant le rôle du traitement local par rapport aux traitements systémiques ou à la seule observation en cas de tumeur pulmonaire oligométastatique, ce procédé a fait ses preuves pour de nombreuses entités tumorales en raison des bons résultats obtenus sur des cohortes prospectives et rétrospectives, et des séries de cas.

Les tumeurs malignes donnant le plus souvent des métastases pulmonaires sont le cancer colorectal (en



particulier le carcinome du rectum), le sarcome des tissus mous, le cancer du rein, le cancer du poumon, mais également les tumeurs germinales et gynécologiques (en particulier le cancer du sein) ainsi que les mélanomes. Une revue systématique menée par le *International Registry of Lung Metastases* a examiné 5206 patients ayant subi une résection de métastases pulmonaires issues de différentes tumeurs primaires (carcinomes, sarcomes, tumeurs germinales et mélanomes). Les taux de survie à 5, 10 et 15 ans étaient respectivement de 36%, 26% et 22% [6]. Une survie plus longue était associée à des tumeurs germinales, une période de rémission de plus de 36 mois après le traitement de la tumeur primaire, une résection RO et un plus faible nombre de métastases.

Le pronostic dépend fortement de la maladie tumorale sous-jacente. Chez des patients sélectionnés avec un cancer colorectal, la survie à 5 et 10 ans après métasta-



Christoph J. Ackermann

sectomie pulmonaire était respectivement de 35–56% et 20–30% [7]. Dans une méta-analyse, la survie à 5 ans de patients souffrant de sarcomes des tissus mous était de 25% après métastasectomie pulmonaire complète [8].

Les conditions préalables au traitement local des métastases pulmonaires sont le contrôle de la tumeur primaire et une fonction pulmonaire adéquate

En outre, un intervalle sans maladie court (≤ 1 an) entre le diagnostic de la tumeur primaire et l'apparition de métastases pulmonaires était un facteur pronostique défavorable [9]. Une étude rétrospective menée chez 887 patients atteints de carcinome rénal à cellules claires a montré une survie à 5 ans de 74% après métastasectomie pulmonaire complète [10]. En revanche, dans de plus petites séries, les patients atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules présentaient des taux de survie à 2 et 5 ans de seulement 22–38% et 12% respectivement, à la suite du traitement local de 1 à 5 métastases dans différents organes [11–13].

Diagnostic

Les conditions préalables au traitement local des métastases pulmonaires sont, outre un bon état général, le contrôle de la tumeur primaire et une fonction pulmonaire adéquate. Pour la stadification, il est recommandé de procéder à un examen du corps entier au moyen d'une tomographie par émission de positons au 18-fluorodésoxyglucose (TEP-FDG) ou d'une tomodesitométrie (TDM) thoracique/abdominale et, en fonction de l'entité tumorale, une imagerie par résonance magnétique (IRM) du crâne.

Chez les patients atteints de cancer actif, les tumeurs pulmonaires multiples et nouvellement détectées,

dont le diamètre est supérieur à 1 cm, sont malignes dans plus de 84% des cas. Les tumeurs de ≤ 5 mm sont dans la plupart des cas (>58%) bénignes [14]. Dans le cas d'une nouvelle tumeur solitaire, il n'existe pas de critères radiologiques pathognomoniques permettant de distinguer une métastase pulmonaire d'un carcinome bronchique primaire ou d'une lésion bénigne [15]. Les informations métaboliques complémentaires apportées par la TEP-TDM améliorent certes de manière significative la sensibilité du diagnostic de malignité par méthodes non invasives, mais cette technique n'est pas capable de différencier les lésions pulmonaires inflammatoires des lésions malignes [15]. Pour confirmer le diagnostic de malignité, il convient de prélever un échantillon tissulaire chaque fois que possible. Ce prélèvement s'effectue au moyen d'une bronchoscopie (biopsie, cytologie à la brosse), d'une ponction transthoracique guidée par TDM, d'une biopsie chirurgicale par thoracoscopie vidéo-assistée (VATS) ou encore d'une mini-thoracotomie [16]. En cas de tumeur de petite taille (jusqu'à 1 cm), un marquage préalable au moyen d'un radiotracteur par endoscopie ou guidé par TDM peut s'avérer utile [17].

Interventions locales

Les méthodes thérapeutiques les plus utilisées en cas d'oligométastatisation pulmonaire sont la métastasectomie chirurgicale, la radiothérapie stéréotaxique et la thermoablation percutanée (tab. 1). Au cours de la dernière décennie, chacune de ces techniques d'intervention s'est fortement développée et est devenue plus précise.

Cet article n'abordera pas les discussions concernant les options thérapeutiques palliatives locales pour le contrôle des symptômes.

Tableau 1: Méthodes thérapeutiques les plus fréquemment utilisées en cas d'oligométastatisation pulmonaire.

	Métastasectomie chirurgicale	Radiothérapie stéréotaxique	Thermoablation percutanée
Indication	<ul style="list-style-type: none"> – Procédé de référence – Résécabilité ↑ – Réserve pulmonaire ↑ – Comorbidités ↓ 	<ul style="list-style-type: none"> – En particulier en cas d'inopérabilité – Comorbidités ↑ – Fonction pulmonaire ↓ 	<ul style="list-style-type: none"> – En particulier en cas d'inopérabilité – Comorbidités ↑ – Fonction pulmonaire ↓
Avantages	<ul style="list-style-type: none"> – Prélèvement de tissus tumoraux pour le diagnostic histologique et moléculaire – Disponibilité ↑ 	<ul style="list-style-type: none"> – Non invasif – Morbidité ↓ ↓ – Ambulatoire – Précision ↑ 	<ul style="list-style-type: none"> – Mini-invasive – Répétabilité ↑ – Morbidité ↓ – Ambulatoire
Inconvénients	<ul style="list-style-type: none"> – Invasif – Complications liées à l'opération ou à l'anesthésie – Stationnaire 	<ul style="list-style-type: none"> – Répétabilité limitée ↓ (dose de radiation cumulative limitante) – Dose de radiation limitée dans les zones voisines des structures protectrices – Disponibilité ↓ – Pneumopathie radique 	<ul style="list-style-type: none"> – Volume d'ablation limité – Possible ablation incomplète dans les zones voisines des structures protectrices – Disponibilité ↓ – Pneumothorax

Métastasectomie chirurgicale

D'un point de vue historique, la métastasectomie pulmonaire chirurgicale est la plus ancienne technique d'ablation des métastases (première description en 1944 par Blalock). La manière dont elle est réalisée a cependant beaucoup évolué au cours des dernières années. Les métastases unilatérales étaient réséquées par thoracotomie unilatérale tandis que les métastases bilatérales étaient réséquées par thoracotomie bilatérale (éventuellement en deux temps) ou par sternotomie. Avec le développement des techniques thoracoscopiques, ces anciens procédés ont en grande partie été remplacés. De meilleurs systèmes vidéos, des dispositifs d'agrafage spécialisés et plus fiables, des instruments thoracoscopiques améliorés et des procédés anesthésiques standardisés permettent de réaliser des interventions thoracoscopiques vidéo-assistées avec une morbidité minimale et une courte durée d'hospitalisation [18, 19]. Les conditions préalables à l'ablation opératoire des métastases sont la résecabilité et l'opérabilité. Les métastases sont le plus souvent détectées dans le cadre d'exams de suivi. Concernant la résecabilité, c'est davantage le nombre de métastases que leur taille qui importe. Pour les sarcomes et des carcinomes à cellules rénales, la méthode de «simple observation» des métastases pulmonaires nouvellement diagnostiquées est justifiée pendant 3 à 6 mois. Une réserve pulmonaire suffisante est une condition indispensable à la métastasectomie. Bien souvent, les pa-

tients présentant des métastases ont un âge avancé et les comorbidités jouent donc un grand rôle.

Si la résecabilité et l'opérabilité sont confirmées, l'ablation chirurgicale reste la procédure de référence. La décision de réséquer les métastases par voie thoracoscopique ou par voie ouverte revient à l'appréciation de l'opérateur. La métastasectomie complète avec résection RO est essentielle.

Le grand avantage de la métastasectomie chirurgicale par rapport à d'autres procédés est qu'elle permet de réaliser des prélèvements pour examen histologique et de découvrir ainsi un carcinome secondaire éventuel ou une composante tumorale histologique précédemment inconnue (hétérogénéité), ou encore de déterminer d'éventuels marqueurs moléculaires prédictifs en vue d'une thérapie systémique ciblée. L'inconvénient réside dans les possibles complications liées à l'opération et à l'anesthésie, et ce, avant tout chez les patients comorbides et âgés. En cas de forte suspicion d'oligométastatisation métachrone («qui apparaît à différentes périodes», c.-à-d. détectée après le diagnostic de tumeur primaire) au niveau du poumon, il est possible de renoncer à prélever un échantillon tissulaire préopératoire. Le nouveau nodule peut toutefois s'avérer bénin (par ex. lésion inflammatoire).

Radiothérapie stéréotaxique (SBRT)

Les évolutions techniques des 20 dernières années dans le domaine de la radio-oncologie permettent au-

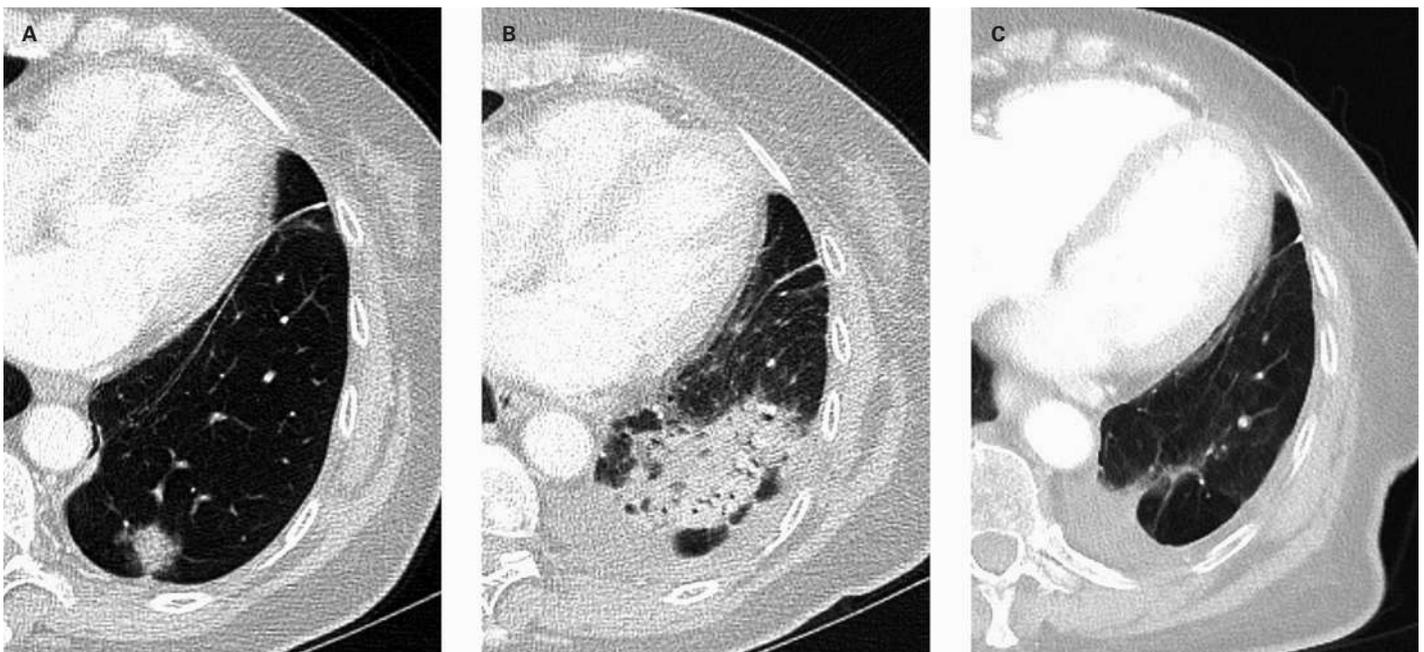


Figure 1: Métastase solitaire d'un cancer du poumon non à petites cellules ALK-*(anaplastic lymphoma kinase)*-positif avant radiothérapie stéréotaxique (A), 4 mois après radiothérapie stéréotaxique (45 Gy cumulés) avec pneumopathie radique (B) et 4 ans et 4 mois après radiothérapie stéréotaxique en tant que cicatrice du tissu conjonctif (C).

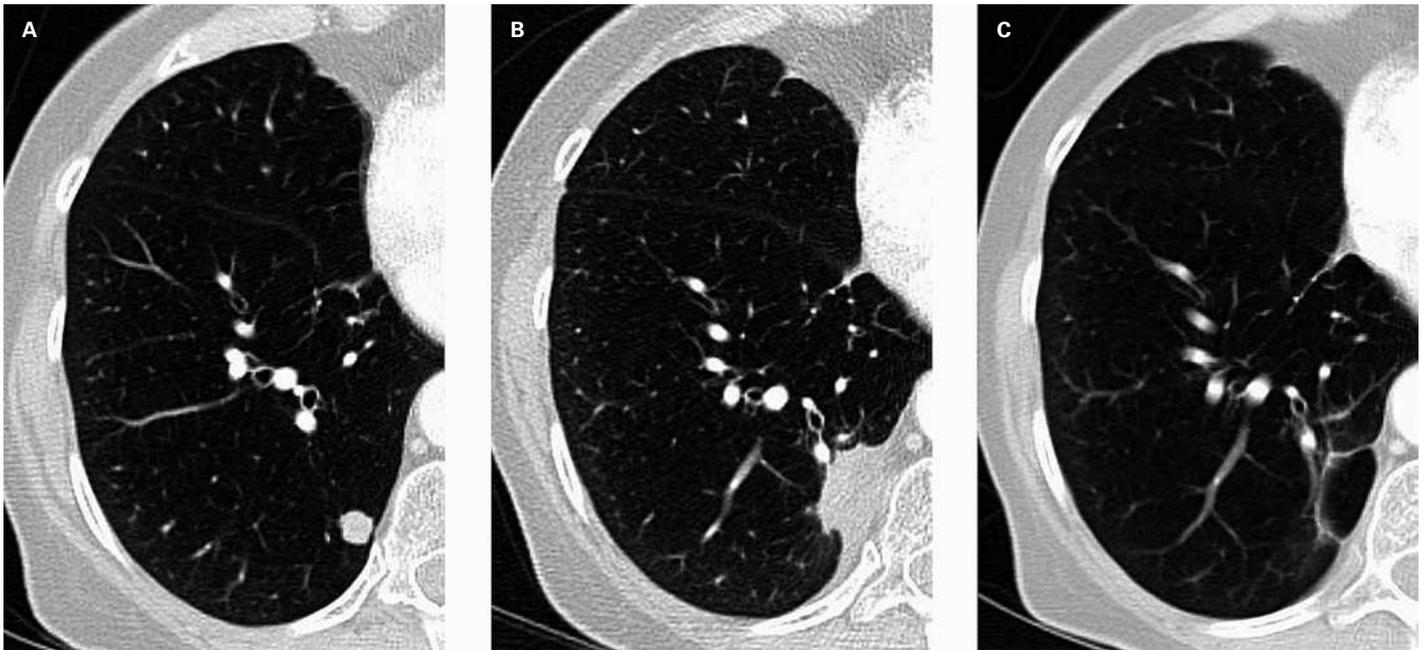


Figure 2: Métastase pulmonaire solitaire d'un cancer colorectal (A), 2 mois après (B) et 24 mois après ablation par radiofréquence percutanée (C).

jourd'hui de mettre en œuvre la radiothérapie stéréotaxique (*stereotactic body radiation therapy; SBRT*) extra-crânienne. Ce procédé thérapeutique ambulatoire non invasif offre une grande précision tout en préservant les structures voisines saines, en dépit de doses tumoricides [20]. Il permet d'obtenir de très bons contrôles tumoraux locaux (de plus de 90% après 3 ans) conjugués à peu d'effets indésirables. Parmi ces derniers figure la pneumopathie radique (fig. 1). La SBRT associe un positionnement précis, une planification de la radiothérapie assistée par ordinateur et basée sur la TDM, des algorithmes modernes pour le calcul de la dose (radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité RCMI, arcthérapie volumique modulée VMAT, méthode de Monte Carlo MC), une représentation quadridimensionnelle pour détecter des mouvements tumoraux, ainsi qu'une radiothérapie guidée par imagerie (RTGI). Ceci permet de repérer et de cibler avec précision la tumeur avant chaque séance de radiothérapie au moyen d'une fusion d'image par radiographie orthogonale ou tomodynamométrie à faisceau conique (CBCT). Pour la planification de la radiothérapie, des repères posés par bronchoscopie (appelés «marqueurs fiduciaires») dans les tumeurs ou leur environnement immédiat permettent d'affiner la localisation de la cible pour la prochaine séance de radiothérapie [21].

Grâce à la radiothérapie stéréotaxique, il est possible d'obtenir un contrôle tumoral à 3 ans aussi bon que celui obtenu par intervention chirurgicale, notamment

dans le cadre d'un carcinome bronchique non à petites cellules de stade I. Des données issues d'études prospectives randomisées font toutefois défaut [22]. Actuellement, le taux de récurrence locale suite à une SBRT avec une dose suffisamment élevée de radiations est inférieur à 10% à 1 an [12, 22, 23]. En cas de récurrence, une nouvelle irradiation n'est souvent pas possible en raison de la dose de radiation cumulative limitante [24]. L'étendue microscopique de l'invasion tumorale étant toujours couverte par une dose suffisante, la SBRT ne permet pas de traiter les récurrences survenant sur les contours de la tumeur initiale ou dans son environnement immédiat, en cas de délimitation correcte de la tumeur cible. Cependant, la SBRT est associée à risques élevés de récurrence au sein même de la tumeur lorsqu'une dose d'équivalence biologique >105 Gy ne peut pas être

En cas de récurrence, une nouvelle irradiation n'est souvent pas possible en raison de la dose de radiation cumulative limitante

appliquée à la métastase en raison de la proximité immédiate des structures à protéger (par ex. moelle épinière, œsophage, voies respiratoires centrales, myocarde) [23]. Pour la SBRT, une certaine dépendance tumeur-volume est par conséquent décrite pour le contrôle local. Un des avantages de la SBRT réside dans le fait qu'elle peut être réalisée sans grandes complications, même chez les patients inopérables et comorbides, à fonction pulmonaire altérée.

Thermoablation percutanée

La thermoablation percutanée nécessite l'utilisation d'applicateurs de type aiguille, placés directement dans les métastases sous contrôle par imagerie. Ces applicateurs permettent de détruire directement la métastase par la chaleur (ablation par radiofréquence, ablation par micro-ondes) ou le froid (cryoablation).

Dans la mesure où la thermoablation percutanée est utilisée depuis déjà une quinzaine d'années pour l'ablation pulmonaire, c'est pour cette méthode que les données sont les plus étendues. Les taux de survie

Etant donné qu'en cas de thermoablation, la métastase n'est pas retirée mais simplement détruite, une cicatrice se forme par la suite

à 1, 3 et 5 ans sont prometteurs avec respectivement 85–100%, 45–100% et 35–45%, en fonction de l'histologie de la tumeur primaire [25–29]. Alors que les patients présentant des métastases de petite taille (<3 cm) affichent une survie à 5 ans nettement meilleure, le nombre de métastases (>5) semble n'avoir qu'une influence limitée sur la survie des patients [26, 27]. Le taux de récurrence locale de la thermoablation percutanée après 1 an est de 5–12% pour les grandes séries [28, 30, 31]. Toutefois, cet inconvénient potentiel est compensé par la possibilité de renouveler la thermoablation percutanée à un même endroit sans trop affecter la fonction pulmonaire [6]. La complication la plus fréquente à la suite d'une thermoablation percutanée est l'apparition d'un pneumothorax nécessitant un drainage, qui se manifeste dans une proportion allant jusqu'à 15% des cas [32].

Les inconvénients de la thermoablation percutanée sont un risque élevé d'ablation incomplète à proximité des grands vaisseaux ou bronches (*heat sink effect*), ainsi qu'un volume d'ablation limité. Cependant, le recours aux nouveaux procédés d'ablation pulmonaire (ablation par micro-ondes, cryoablation) est à même d'améliorer ces points [33, 34]. Les données d'études sur le sujet sont toutefois encore très peu nombreuses.

Etant donné qu'en cas de thermoablation, la métastase n'est pas retirée mais simplement détruite, une cicatrice se forme par la suite et peut présenter différentes caractéristiques à l'examen d'imagerie (fig. 2) [30]. Malgré une TDM et une TEP-TDM, il se peut qu'il soit très difficile, au cours des premiers mois, d'identifier une tumeur résiduelle ou une ablation partielle dans une telle cicatrice par des examens d'imagerie.

La thermoablation percutanée de métastases pulmonaires est une méthode mini-invasive et sûre. Chez les patients présentant des métastases de petite taille sans métastatisation extra-pulmonaire, la survie à 5 ans est

comparable à celle obtenue par résection chirurgicale. Toutefois, il n'existe pas de données issues d'études randomisées.

Evaluation du rapport bénéfice-risque avant la planification d'un traitement pulmonaire local

Le traitement local des oligométastases pulmonaires représente un procédé bien établi pour de nombreuses entités tumorales. Parmi ses avantages potentiels, outre les taux de survie à long terme positifs dans de nombreuses publications, cette approche évite les complications locales, par ex. les hémorragies pulmonaires ou infections, ainsi que le recours à un traitement systémique.

Cependant, il convient de ne pas sous-estimer les risques liés aux interventions locales. La toxicité tardive potentielle, la perte de qualité de vie causée par la dégradation de la fonction pulmonaire, les complications pendant ou après l'intervention et enfin l'expertise du centre de soins doivent faire l'objet d'une discussion approfondie lors de la pose de l'indication, dans le cadre de réunions interdisciplinaires.

Sélection des patients

La difficulté réside dans l'évaluation adéquate du pronostic du patient présentant une oligométastatisation pulmonaire. A ce jour, des scores pronostiques bien établis nous font défaut. En plus des caractéristiques cliniques, les paramètres moléculaires tels que micro-ARN circulants ou cellules tumorales circulantes font l'objet de discussions. Les micro-ARN moléculaires (petits acides ribonucléiques issus de 19–22 nucléotides) semblent avoir une influence sur le potentiel d'expansion métastatique d'une tumeur par la régulation de l'expression génétique, en activant ou en inhibant les mécanismes de prolifération. Des études montrent que les schémas d'expression des micro-ARN dans les tumeurs oligométastatiques se distinguent nettement de ce qui est observé pour les tumeurs polymétastatiques [35, 36]. A l'avenir, le séquençage des micro-ARN pourrait aider à anticiper le schéma de métastatisation des tumeurs. D'autres facteurs biologiques tumoraux tels que l'histologie, l'état des récepteurs ou les cellules tumorales circulantes doivent être inclus dans un futur score et faire l'objet d'une évaluation prospective [12, 37, 38].

Thérapie systémique

La thérapie systémique est une composante essentielle du traitement multimodal des tumeurs malignes. L'intégration optimale d'une thérapie systémique dans le cadre de traitements locaux d'éradication de micro-mé-

Correspondance:
Dr med.
Christoph Jakob Ackermann
Kantonsspital St. Gallen
Rorschacherstrasse 95
CH-9007 Saint-Gall
christoph.ackermann[at]
kssg.ch

tastases n'est que peu étudiée [39]. La décision d'ajouter une thérapie systémique nécessite l'évaluation de la chimiosensibilité par des oncologues cliniques expérimentés, et doit être prise au cas par cas. Des études randomisées évaluant le rôle de la chimiothérapie chez les patients avant ou après un traitement local de métastases pulmonaires font défaut. Le rôle que jouent les nouvelles thérapies systémiques ciblées, en particulier leur utilisation simultanée avec les traitements locaux, devra faire l'objet d'études futures. Le développement de thérapies systémiques efficaces améliorera encore le pronostic des patients après un traitement local des métastases [40].

L'essentiel pour la pratique

- Les métastases pulmonaires sont une manifestation fréquente en cas de cancer métastasé.
- En présence d'une oligométastatisation (≤ 5 métastases) pulmonaire, des mesures thérapeutiques locales peuvent conduire à un contrôle tumoral au long cours.
- Les méthodes de traitement locales fréquemment utilisées comprennent la métastasectomie chirurgicale, la radiothérapie stéréotaxique et la thermo-ablation percutanée.
- A l'heure actuelle, il n'existe aucun marqueur prédictif permettant d'identifier les patients chez qui un traitement local des oligométastases pulmonaires pourrait s'avérer bénéfique.
- Chez les patients présentant une oligométastatisation pulmonaire, les décisions thérapeutiques dépendent de l'entité tumorale, des caractéristiques du patient et de l'évolution individuelle de la maladie et nécessitent l'étroite collaboration des spécialistes en consultation multidisciplinaire.

Conclusion

Des diagnostics plus précis continueront à accroître le nombre de patients atteints d'oligométastases pulmonaires. Malgré le manque d'études randomisées, il est possible d'obtenir de très bons résultats thérapeutiques en cas d'oligométastases pulmonaires grâce à des traitements locaux efficaces tels que la résection, la radiothérapie stéréotaxique ou la thermoablation. Le développement de biomarqueurs prédictifs et pronostiques permettant d'identifier les patients, chez qui une prise en charge locale des métastases pourrait s'avérer bénéfique, est d'une importance capitale. A ce sujet, les paramètres moléculaires tels que les cellules tumorales circulantes ou les micro-ARN constituent les pistes les plus prometteuses.

L'indication thérapeutique des oligométastases pulmonaires doit être posée par une équipe interdisciplinaire composée d'oncologues médicaux, de chirurgiens thoraciques, de radio-oncologues, de radiologues interventionnels, de pneumologues et d'internistes dans le cadre d'une consultation interdisciplinaire.

Disclosure statement

Les auteurs ne déclarent aucun conflit d'intérêts financier ou personnel en rapport avec cet article.

Articles recommandés

- Badakhshi H. Oligometastases in solid tumors. *Tumordiagnosis and Therapy*. 2012;33:73–5.
- Davidson RS, Nwogu CE, Brentjens MJ, Anderson TM. The surgical management of pulmonary metastasis: current concepts. *Surg. Oncol*. 2008;10:35–42.
- Palma D, Salama J, Lo S, Senan S, Treasure T, Govindan R, Weichselbaum RR. The oligometastatic state – separating truth from wishful thinking. *Nat. Rev. Clin. Oncol*. 2014;11:549–57.
- Hellman S, Weichselbaum RR. Oligometastases. *J Clin Oncol*. 1995;13:8–10.
- Weichselbaum RR, Hellman S. Oligometastases revisited. *Nat Rev Clin Oncol*. 2011;8:378–82.

La liste complète et numérotée des références est disponible en annexe de l'article en ligne sur www.medicalforum.ch.

Literatur / Références

- Badakhshi H. Oligometastases in solid tumors. *Tumordiagnosis and Therapy*. 2012, 33, S. 73-75.
- Davidson RS, Nwogu CE, Brentjens MJ, Anderson TM. The surgical management of pulmonary metastasis: current concepts. *Surg. Oncol.* 2008, 10, S. 35-42.
- Palma D, Salama J, Lo S, Senan S, Treasure T, Govindan R, Weichselbaum RR. The oligometastatic state – separating truth from wishful thinking. *Nat. Rev. Clin. Oncol.* 11, 2014, S. 549-557.
- Hellman S, Weichselbaum RR. Oligometastases. *J Clin Oncol.* 1995, 13, S. 8-10.
- Weichselbaum RR, Hellman S. Oligometastases revisited. *Nat Rev Clin Oncol.* 2011, 8, S. 378-82.
- Pastorino U, Buyse M, Friedel G, Ginsberg RJ, Girard P, Goldstraw P, Johnston M, et al. Long-Term Results of lung metastasectomy: Prognostic Analyses based on 5206 Cases. *J Thoracic and Cardiovascular Surgery - The International Registry of Lung metastases*. 1997, 113, S. 37-49.
- Kim S, Kim H, Hong Y, Kim D, Jung D, Oh J, Kim M, et al. The outcome of pulmonary metastasectomy from colorectal cancer and the role of postoperative chemotherapy. Data presented at the 2009 ASCO Gastrointestinal cancers Symposium, San Francisco. 2009.
- Treasure T, Fiorentino F, Scarci M, Møller H, Uitley M. Pulmonary metastasectomy for sarcoma: a systematic review of reported outcomes in the context of Thames Cancer Registry data. *BMJ Open*. 2012, 2, e001736 doi:10.1136/bmjopen-2012-001736.
- Billingsley KG, Burt ME, Jara E, Ginsberg RJ, Woodruff JM, Leung DH, Brennan MF. Pulmonary Metastases From Soft Tissue Sarcoma. *Ann Surg.* 1999, 229, S. 602-612.
- Alt AL, Boorjian SA, Lohse CM, Costello BA, Leibovich BC, Blute ML. Survival after complete surgical resection of multiple metastases from renal cell carcinoma. *Cancer*. 2011, 117, S. 2873-2882.
- De Ruysscher D, Wanders R, Van Baardwijk A, Dingemans MC, Reymen B, Houben R, Bootsma G, Pitz C, et al. Radical treatment of non-small-cell lung cancer patients with synchronous oligometastases: long-term results of a prospective phase II trial. *J Thorac Oncol.* 2012, 7, S. 1547-1555.
- Millano MT, Katz AW, Zhang H, Okunieff P. Oligometastases treated with stereotactic body radiotherapy: long-term follow-up of prospective study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012, 83, S. 878-886.
- Griffioen GH, Toguri D, Dachele M, Warner A, de Haan PF, Rodrigues GB, Slotman BJ, et al. Radical treatment of synchronous oligometastatic non-small cell lung carcinoma (NSCLC): patient outcomes and prognostic factors. *Lung Cancer*. 2013, 82, S. 95-102.
- Ginsberg MS, Griff SK, Go BD, Yoo HH, Schwartz LH, Panicek DM. Pulmonary nodules resected at VATS: Etiology in 426 Patients. *Thoracic Imaging*. 1999, 213, S. 277-282.
- Horeweg N, van Rosmalen J, Heuvelmans MA, van der Aalst CM, Vliegenthart R, Scholten ET, ten Haaf K, et al. Lung cancer probability in patients with CT-detected pulmonary nodules: a prespecified analysis of data from the NELSON trial of low-dose CT screening. *Lancet Oncology*. 2014, 15, S. 1332-1341.
- Mandel J, Stark P, Muller NL, King TE, Finlay G. Differential diagnosis and evaluation of multiple pulmonary nodules. *uptodate.com*. 2015.
- Bellomi M, Veronesi G, Trifirò G, Brambilla S, Bonello L, Preda L, Casiraghi M. Computed Tomography-Guided Preoperative Radiotracer Localization of Nonpalpable Lung Nodules. *Ann Thorac Surg.* 2010, 90, S. 1759-1765.
- Perentes JY, Krueger T, Lovis A, Ris HB, Gonzalez M. Thoracoscopic resection of pulmonary metastasis: Current practice and results. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2015, available online, S. (in press).
- Cafarotti S, Giuliani M, Mattarelli E, Carboni G, Quadri F, Schneider D, Dutly AE, et al. Extra-anatomical Lung Resection in Vats: The Outpatient Experience with the Aid of a Digital Chest Drain Device. Data presented at the 94th annual meeting of the American Association for Thoracic Surgery: AATS. 2014.
- Guckenberger M, Andratschke N, Alheit H, Holy R, Moustakis C, Nestle U, Sauer O. Definition of stereotactic body radiotherapy. Principles and practice for the treatment of stage I non-small cell lung cancer. *Strahlenther. Onkol.* 2014, 190, S. 26-33.
- Schroeder C, Hejal R, Linden PA. Coil spring fiducial markers placed safely using navigation bronchoscopy in inoperable patients allows accurate delivery of CyberKnife stereotactic radiosurgery. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2010, 140, S. 1137-1142.
- Palma D, Lagerwaard F, Rodrigues G, Haasbeek C, Senan S. Curative treatment of Stage I non-small-cell lung cancer in patients with severe COPD: Stereotactic radiotherapy outcomes and systematic review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012, 82, S. 1149-56.
- Guckenberger M, Allgäuer M, Appold S, Dieckmann K, Ernst I, Ganswindt U, Holy R, et al. Safety and efficacy of stereotactic body radiotherapy for stage I non-small-cell lung cancer in routine clinical practice: a patterns-of-care and outcome analysis. *J Thorac Oncol.* 2013, 8, S. 1050-1058.
- Bonichon F, Palussière J, Godbert Y, Pulido M, Descat E, Devillers A, Meunier C, et al. Diagnostic accuracy of 18F-FDG PET/CT for assessing response to radiofrequency ablation treatment in lung metastases: a multicentre prospective study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2013, 40, S. 1817-1827.
- Soga N, Yamakado K, Gohara H, Takaki H, Hiraki T, Yamada T, Arima K, et al. Percutaneous radiofrequency ablation for unresectable pulmonary metastases from renal cell carcinoma. *BJU Int.* 2009, 104, S. 790-794.
- Gillams A, Khan Z, Osborn P, Lees W. Survival after radiofrequency ablation in 122 patient with inoperable colorectal lung metastases. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2013, 36, S. 724-730.
- Hiraki T, Gobara H, Iguchi T, Fujiwara H, Matsui Y, Kanazawa S. Radiofrequency ablation as treatment for pulmonary metastasis of colorectal cancer. *World J Gastroenterol.* 2014, 28, S. 988-996.
- Chua TC, Sarkar A, Saxena A, Glenn D, Zhao J, Morris DL. Long-term outcome of image-guided percutaneous radiofrequency ablation of lung metastases: an open-labeled prospective trial of 148 patients. *Ann Oncol.* 2010, 21, S. 2017-2022.
- Yamakado K, Inoue Y, Takao M, Takaki H, Nakatsuka A, Uraki J, Kashima M, et al. Long-term results of radiofrequency ablation in colorectal lung metastases: single center experience. *Oncol. Rep.* 2009, 22, S. 885-891.
- Palussière J, Marcet B, Descat E, Deschamps F, Rao P, Ravaud A, Brouste V, de Baère T. Lung tumors treated with percutaneous radiofrequency ablation: computed tomography imaging follow-up. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2011, 34, S. 989-997.
- Chan VO, McDermott S, Malone DE, Dodd JD. Percutaneous Radiofrequency Ablation of Lung Tumors Evaluation of the Literature Using Evidence-based Techniques. *Journal of thoracic imaging.* 2011, 26, S. 18-26.
- Hiraki T, Gobara H, Fujiwara H, Ishii H, Tomita K, Uka M, Makimoto S, Kanazawa S. Lung cancer ablation: complications. *Semin Intervent Radiol.* 2013, 30, S. 169-175.
- Brace CL, Hinshaw JL, Laeseke PF, Sampson LA, Lee FT. Pulmonary thermal ablation: comparison of radiofrequency and microwave devices by using gross pathologic and CT findings in a swine model. *Radiology.* 2009, 251, S. 705-7011.
- Hinshaw JL, Sampson L, Lee FT, Laeseke PF, Brace CL. Does select intubation increase ablation zone size during

- pulmonary cryoablation? *J Vasc Intervent Radiol.* 2008, 19, S. 1497-1501.
35. Uppal A, Ferguson MK, Posner MC, Hellman S, Khodarev NN, Weichselbaum RR. Towards a molecular basis of oligometastatic disease: a potential role of micro-RNAs. *Clin Exp Metastasis.* 2014, 31, S. 735-748.
36. Lussier YA, Xing HR, Salama JK, Khodarev NN, Huang Y, Zhang Q, Khan SA, et al. MicroRNA Expression characterizes Oligometastasis(es). *Journal PLOS ONE open access.* 2011, 6, e28650.
37. Salama JK, Hasselle MD, Chmura SJ, Malik R, Mehta N, Yenice KM, Villaflor VM, et al. Stereotactic body radiotherapy for multisite extracranial oligometastases: Final rereport of a dose escalation trial in patients with 1 to 5 sites of metastatic disease. *Cancer.* 2012, 118, S. 2962-2970.
38. Salama JK, Chmura SJ. The role of surgery and ablative radiotherapy in oligometastatic breast cancer. *Semin Oncol.* 2014, 41, S. 790-797.
39. Jaklitsch T, Jett JR, Drews RE, Savarese DM. Surgical resection of pulmonary metastases: Outcome by histology. *uptodate.com.* 2015.
40. Lo SS, Moffatt-Bruce SD, Dawson LA, Schwarz RE, Teh BS, Mayr NA, Lu JJ, et al. The role of local therapy in the management of lung and liver oligometastases. *Nat. Rev. Clin. Oncol.* 2011, 8, S. 405-416.