



Universitat Autònoma de Barcelona

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  http://cat.creativecommons.org/?page_id=184

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <http://es.creativecommons.org/blog/licencias/>

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>



Universitat Autònoma
de Barcelona

TESIS DOCTORAL

ESTUDIO DE LOS FACTORES
PRONÓSTICO CLÍNICO-PATOLÓGICOS
DE LAS METÁSTASIS PULMONARES
DE SARCOMA

Trabajo realizado para obtener el grado de doctor por:

Elisabeth Martínez Téllez

*Programa de Doctorat en Cirurgia i Ciències Morfològiques
Departament de Cirurgia*

Directores de Tesis

Prof. Dr. Vicenç Artigas i Raventós

Prof. Dr. Josep Belda Sanchís

Tutor de Tesis

Prof. Dr. Vicenç Artigas i Raventós

Barcelona, Febrer 2022



**Universitat Autònoma
de Barcelona**

Departament de Cirurgia

Vicenç Artigas i Raventós, Doctor en Medicina y Cirugía por la Universidad Autónoma de Barcelona (UAB). Profesor Titular Honorífico del Departamento de Cirugía de la UAB, y especialista en Cirugía General y del Aparato Digestivo.

Josep Belda Sanchis, Doctor en Medicina y Cirugía por la Universitat de Barcelona (UB), profesor asociado del Departamento de Cirugía de la UAB, especialista en Cirugía Torácica y Director del Servicio Mancomunado de Cirugía Torácica de los Hospitales HSCSP y Parc de Salut Mar, Barcelona.

CERTIFICAN

Que la tesis titulada ESTUDIO DE LOS FACTORES PRONÓSTICO CLÍNICO-PATOLÓGICOS DE LAS METÁSTASIS PULMONARES DE SARCOMA, de la que es autora la doctoranda Elisabeth Martínez Téllez, ha sido realizada bajo nuestra dirección y está en condiciones de ser presentada para su lectura y defensa delante del Tribunal correspondiente para la obtención del grado de Doctor.

Barcelona, Febrero de 2022

Vicenç Artigas i Raventós
(Director y Tutor)

Josep Belda Sanchis
(Director)

Al meu pare, perquè el teu patiment va ser el culpable de l'elecció de la meua especialitat.

A la meua iaia, per totes les espelmes que et devia...

AGRADECIMIENTOS

Agraïments

Finalitzar aquesta tesi doctoral és la culminació del que ha estat per a mi el món de la medicina: esforç, aprenentatge, sacrifici i molta satisfacció. És un viatge llarg, d'experiències inoblidables, persones que et marquen, llàgrimes i molts somriures. Molta gent ha format part d'aquest viatge, i no m'agradaria deixar-me a ningú a qui donar les gràcies.

Gràcies Dr. Artigas, perquè sense tu aquest projecte no hagués estat possible. La teva constància en el treball, el saber fer equip, l'esforç per fomentar la recerca i el poder que tens per engrescar a la gent que t'envolta és sinònim de la teva essència. Gràcies per la ciència que m'has ensenyat i també per la teva empatia i carinyo sempre cap a mi.

Al Dr. Josep Belda, gràcies per agafar-me de la mà ara fa catorze anys, creure en mi i donar-me la oportunitat d'aquest "projecte de vida". Gràcies per tenir sempre la porta oberta del teu despatx, per escoltar-me, per donar-me l'empenta i dir-me sempre "pots".

A la Dra. Carmen Unzueta, gràcies per tots els anys que hem compartit i per dir que sí a dirigir-me la tesi, i encara que la vida i el temps va portar a no poder seguir dirigint-la, per mi sempre serà un plaer haver format part del teu equip.

Gràcies als professionals de la Unitat de Tumors Mesenquimals de l'hospital de la Santa Creu i Sant Pau, (oncòlegs, radioterapeutes, radiòlegs, anatomo-patòlegs, cirurgians generals, cirurgians plàstics, traumatòlegs i la nostra gestora de malalts) perquè la vostra seriositat i implicació en el treball fa que sigui el millor equip on pugui tractar-se un pacient amb aquesta terrible malaltia.

Gràcies a tots els companys de l'Hospital Clínic on em vaig formar i en especial al Dr. Callejas, Dr. Gimferrer i Dr. Català, per tot el que em van aportar i ensenyar tant a nivell professional com personal. Va ser un plaer iniciar els camins de la meva etapa professional amb vosaltres.

A l'equip d'infermeria i anestesiologia del bloc quirúrgic i als companys d'altres especialitats afins moltes gràcies per treballar sempre plegats per un mateix fi, que és el benestar del malalt. Especialment vull agrair al Dr. Diego Castillo per la seva ajuda i els seus consells.

A l'equip de Cirurgia Toràcica de Sant Pau, Georgina, Mauro i Esther, gràcies!! Perquè venir a treballar amb vosaltres i en aquest ambient laboral és un privilegi. Sou companys i amics. Gràcies per cobrir-me en totes les meves "ausències" d'aquests últims dies.

A les meves amigues de tota la vida, Eva, Marta, Susana i Cristina, gràcies per ser i estar-hi. Per tots els anys que hem viscut i pel futur. I perquè l'estel que des del cel ens guia mai deixi de brillar.

A tota la família Trujillo-Reyes, gràcies per fer que la paraula família vagi més enllà d'uns papers o d'una formalitat. Per fer-me sentir a mi i als meus com a casa.

A l'Eugènia, Ferran i la troupe de nebots gràcies per tots els moments bons que m'heu fet viure i els que vindran. Especialment a la Montse i al Jordi vull dir-vos que jo no seria el que sóc sense vosaltres. Perquè sou una "pinya" necessària per mi i tenir-vos com a germans fa sentir-me orgullosa de la família a la que pertanyo.

A la meva mare, mil gràcies perquè ets una dona increïble i inigualable. Ser la teva filla i poder tenir-te al meu costat és el millor regal que podré tenir mai.

Al Joan Carles gràcies perquè la teva força i ganes de créixer fa créixer a tots els que tens al voltant. Vam començar aquest projecte junts i el finalitzarem junts, així que per molts més projectes futurs! Gràcies per ser el millor amic, pare i company de vida i per fer-me viure moments màgics. T'estimo.

I a l'Aina, la Carlota i l'Helena gràcies per deixar-me ser la vostra mare. Perquè el vostre amor és real, innocent i incondicional. Sou el millor de la meua vida!!

ABREVIATURAS

I. ABREVIATURAS

AATS: American Association of Thoracic Surgery

AEC: Asociación Española de Cirujanos

AP: Anatómo-patológica

CSUR: Unidad de Referencia del Sistema Nacional de Salud

DD-LIPO: Liposarcoma desdiferenciado

DFT: Disease Free Time

DFS: Disease Free Survival

DGS: Disección ganglionar sistemática

DLCO: Capacidad de difusión del monóxido de carbono

EE: Extremidades

EMD: Equipo Multidisciplinar

ERN EURACAN: Centro Europeo de Referencia de Tumores Raros

ESTS: European Society of Thoracic Surgeons

FEV1: Volumen espiratorio forzado en 1 segundo

HR: Hazard ratio

ILE: Intervalo libre de enfermedad

ILE1: Tiempo libre de enfermedad entre aparición del tumor primario y aparición de las metástasis pulmonares

ILE2: Tiempo libre de enfermedad entre la cirugía de la resección pulmonar y la aparición de recidiva pulmonar o extratorácica

LMS: Leiomioma

MSKCC: Memorial Sloan Kettering Cancer Center

M1: Metástasis

NTX: Neumotórax

OMS: Organización Mundial de la Salud

Os: Osteosarcoma

OS: Overall Survival

PECP: Prueba de esfuerzo cardiopulmonar

PET: Tomografía por emisión de positrones

PPO: Valor Preoperatorio Predicho

QT: Quimioterapia

RATS: Robotic Assisted Thoracic Surgery

ReVATS: ReVideo Assisted Thoracic Surgery
R0: Resección completa
R1: Resección microscópica incompleta
R2: Resección macroscópica incompleta
SEER: Surveillance, Epidemiology and End Results
SG: Supervivencia global
SLE: Supervivencia libre de enfermedad
SLM: Supervivència lliure de malaltia
SPB: Sarcomas de partes blandas
Sv: Supervivencia
Sv1a: Supervivencia al año de seguimiento
Sv3a: Supervivencia a los 3 años de seguimiento
Sv5a: Supervivencia a los 5 años de seguimiento
TC: Tomografía axial computerizada
TDT: Tiempo de duplicación tumoral
TLE: Tiempo libre de enfermedad
UICC: Unión Internacional Contra el Cáncer
VA: Vía de abordaje quirúrgica
VATS: Video Assisted Thoracic Surgery
VO2Máx: Valor de consumo de oxígeno máximo
WD-LIPO: Liposarcoma bien diferenciado

SUMARIO DE TABLAS

II. SUMARIO DE TABLAS

- **Tabla 1:** *Primeros informes de cirugía de pared torácica y pulmonar.....*Pág.31
- **Tabla 2:** *Clasificación de los sarcomas en función de su localización anatómica.....*Pág.36
- **Tabla 3:** *Incidencia de sarcomas de partes blandas y osteosarcomas /100.000 habitantes en Europa.*Pág.39
- **Tabla 4:** *WHO classification of tumours of soft tissue and bone, 4th edition.....*Pág.40
- **Tabla 5:** *Clasificación histológica de los tumores adipocíticos. OMS 2020.....*Pág.43
- **Tabla 6:** *Clasificación histológica de los tumores fibroblásticos/miofibroblásticos. OMS 2020.....*Pág.44
- **Tabla 7:** *Clasificación histológica de los tumores fibrohistiocitarios. OMS 2020.....*Pág.45
- **Tabla 8:** *Clasificación histológica de los tumores vasculares. OMS 2020.....*Pág.46
- **Tabla 9:** *Clasificación histológica de los tumores pericíticos/perivasculares. OMS 2020.....*Pág.46
- **Tabla 10:** *Clasificación histológica de los tumores de músculo liso.OMS 2020.....*Pág.47
- **Tabla 11:** *Clasificación histológica de los tumores de músculo esquelético. OMS 2020.....*Pág.47
- **Tabla 12:** *Clasificación histológica de los tumores del estroma gastrointestinal (GIST). OMS 2020.....*Pág.48
- **Tabla 13:** *Clasificación histológica de los osteocondromas extraesqueléticos. OMS 2020.....*Pág.48
- **Tabla 14:** *Clasificación histológica de los tumores de vaina periférica. OMS 2020.....*Pág.49
- **Tabla 15:** *Clasificación histológica de los tumores de diferenciación incierta. OMS 2020...Pág.50*
- **Tabla 16:** *Clasificación histológica de los sarcomas indiferenciados de células redondas. OMS 2020.....*Pág.50
- **Tabla 17:** *Clasificación histológica de los tumores óseos. OMS 2020.....*Pág.52
- **Tabla 18:** *Clasificación TNM para Sarcomas de partes blandas. UICC 2017.....*Pág.53
- **Tabla 19:** *Clasificación TNM para Sarcomas óseos. UICC 2017.....*Pág.54
- **Tabla 20:** *Criterios de selección de pacientes para resección de metástasis.....*Pág.64
- **Tabla 21:** *Ventajas e inconvenientes de las técnicas abiertas respecto a la VATS.....*Pág.69
- **Tabla 22:** *Resultados descriptivos. Diferencia por sexo.....*Pág.108
- **Tabla 23:** *Resultados descriptivos. Edad.....*Pág.108
- **Tabla 24:** *Diferencias entre subtipos histológicos agrupados entre SPB y sarcomas óseos. Datos en n y porcentaje.....*Pág.110
- **Tabla 25:** *Diferencias según localización en EEII o no EEII. Diferencias según localización en no extremidades. Valores en N y %.....*Pág.111

- **Tabla 26:** Tamaño de tumor primario. Media, mediana e IC95%.....Pág.112
- **Tabla 27:** Momento de aparición de las metástasis.....Pág.113
- **Tabla 28:** Intervalo libre de enfermedad entre el diagnóstico del tumor primario y aparición de la metástasis metacrónica.....Pág.113
- **Tabla 29:** Intervalo libre de enfermedad entre diagnóstico del primario y aparición de la metástasis pulmonares.....Pág.113
- **Tabla 30:** Diferencias según presentación unilateral o bilateral.....Pág.114
- **Tabla 31:** Distribución de los nódulos resecados por cirugía.....Pág.115
- **Tabla 32:** Distribución según tamaño del nódulo más grande resecado.....Pág.116
- **Tabla 33:** Descriptiva según resultados de FEV1 y DLCO.....Pág.117
- **Tabla 34:** Descriptiva según Vía de abordaje.....Pág.117
- **Tabla 35:** Descriptiva según tipo de resección.....Pág.119
- **Tabla 36:** Descriptiva según radicalidad de resección.....Pág.120
- **Tabla 37:** Descriptiva según márgenes de resección.....Pág.120
- **Tabla 38:** Descriptiva según realización de linfadenectomía.....Pág.121
- **Tabla 39:** Descriptiva según la afectación ganglionar.....Pág.122
- **Tabla 40:** Descriptiva según la región ganglionar positiva por tumor.....Pág.122
- **Tabla 41:** Descripción de los pacientes y sus subtipos histológicos con afectación ganglionar.....Pág.122
- **Tabla 42:** Descriptiva de los días de hospitalización.....Pág.123
- **Tabla 43:** Descriptiva de los días de retirada de los drenajes.....Pág.123
- **Tabla 44:** Descriptiva de complicaciones de la cirugía.....Pág.124
- **Tabla 45:** Tipos de complicaciones observadas.....Pág.124
- **Tabla 46:** Reingreso y mortalidad a los 30 días postoperatorios.....Pág.125
- **Tabla 47:** Relación de los pacientes que recibieron tratamiento con quimioterapia y /o radioterapia antes o después de la cirugía del tumor primario.....Pág.126
- **Tabla 48:** Descriptiva de la recidiva durante el seguimiento.....Pág.126
- **Tabla 49:** Descriptiva recidiva solo pulmonar.....Pág.127
- **Tabla 50:** Descriptiva recidiva en localización extrapulmonar.....Pág.127
- **Tabla 51:** Descriptiva recidiva en localización extrapulmonar y pulmonar.....Pág.127
- **Tabla 52:** Tiempo libre hasta la primera recidiva, en meses.....Pág.128
- **Tabla 53:** Tiempo libre hasta la recidiva pulmonar, en meses.....Pág.128

- **Tabla 54:** *Pacientes con recidiva pulmonar reintervenidos.....Pág.128*
- **Tabla 55:** *En pacientes con recidiva pulmonar intervenidos, intervalo de tiempo entre una y otra intervención pulmonar.....Pág.128*
- **Tabla 56:** *Éxitus.....Pág.128*
- **Tabla 57:** *Resumen de los factores influyentes y los factores pronóstico para SG y SLE...Pág.155*
- **Tabla 58:** *Series de pacientes intervenidos de metastasectomía pulmonar por sarcomas.Pág.170*
- **Tabla 59:** *Afectación ganglionar según subtipo histológico de sarcomas.....Pág.172*
- **Tabla 60:** *Series retrospectivas de metástasis pulmonares de Osteosarcoma con el número de nódulos resecados y su significación estadística.....Pág.175*

SUMARIO DE FIGURAS

III. SUMARIO DE FIGURAS

- **Figura 1.** Paciente con tumor de pared torácica y metástasis pulmonares descrito en 1882.....Pág.32
- **Figura 2.** Distribución según localización para SPB.....Pág.35
- **Figura 3.** Distribución según localización para SPB.Pág.35
- **Figura 4.** Distribución diferentes subtipos histológicos de los sarcomas de partes blandas.Pág.37
- **Figura 5.** Exploración con ecobroncoscopio (EBUS) , identificación y biopsia/ citología de adenopatías sospechosas.....Pág.60
- **Figura 6.** Equipo de radioterapia estereotáctica usado para el tratamiento de metástasis pulmonares.....Pág.63
- **Figura 7.** Estudio preoperatorio propuesto para un paciente considerado para metastasectomía pulmonar.....Pág.68
- **Figura 8.** Imagen de resección de metástasis tipo Perelman por toracotomía.....Pág.72
- **Figura 9.** Resección en cuña con endograpadora vía VATS con margen de seguridad >1 cm.....Pág.73
- **Figura 10.** Sutura con endograpadora de vena segmentaria durante una segmentectomía anatómica.....Pág.73
- **Figura 11.** División en grupos según resecabilidad y factores de riesgo.....Pág.76
- **Figura 12.** Supervivencia según el grupo al que pertenecen.....Pág.76
- **Figura 13.** Hoja de cálculo excel con todas las variables de los pacientes analizadas.....Pág.100
- **Figura 14.** Imagen del acceso a información desde el programa SAP Pacientes del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau.....Pág.101
- **Figura 15.** Imagen del programa informático del Historial Electrònic de Salut de CatSalut.....Pág.102
- **Figura 16.** Resultados descriptivos. Diferencia por sexo.....Pág.108
- **Figura 17.** Diferencias entre intervenciones realizadas dividida por período.....Pág.108
- **Figura 18.** Diferencia entre tipo de sarcoma.....Pág.109
- **Figura 19.** Diferencias entre subtipo histológico de SPB.....Pág.109
- **Figura 20.** Diferencias entre el subtipo histológico de sarcoma óseo.....Pág.110
- **Figura 21.** Localización según tipo de sarcoma.....Pág.111
- **Figura 22.** Localización en no extremidades según tipo histológico.....Pág.112

- **Figura 23.** Diferencias según presentación unilateral o bilateral.....Pág.114
- **Figura 24.** Distribución de los nódulos resecaados por cirugía.....Pág.115
- **Figura 25.** Distribución según tamaño del nódulo más grande resecaado.....Pág.116
- **Figura 26.** Descriptiva según Vía de abordaje.....Pág.117
- **Figura 27.** Descriptiva según vía de abordaje dividida en período de tiempo de inclusión.Pág.118
- **Figura 28.** Descriptiva según tipo de resección.....Pág.119
- **Figura 29:** Descriptiva según radicalidad de resección.....Pág.120
- **Figura 30.** Descriptiva según márgenes de resección.....Pág.120
- **Figura 31.** Descriptiva según realización de linfadenectomía.....Pág.121
- **Figura 32.** Descriptiva según la afectación ganglionar.....Pág.122
- **Figura 33:** Descriptiva según la región ganglionar positiva por tumor.....Pág.122
- **Figura 34.** Descriptiva de complicaciones de la cirugía.....Pág.124
- **Figura 35.** Tipos de complicaciones observadas.....Pág.124
- **Figura 36.** Descriptivo grado de complicaciones de Clavien-Dindo.....Pág.125
- **Figura 37.** Relación de los pacientes que recibieron tratamiento con quimioterapia y /o radioterapia antes o después de la cirugía del tumor primario.....Pág.126
- **Figura 38.** Descriptiva de la recidiva durante el seguimiento.....Pág.126
- **Figura 39.** Descriptiva recidiva en localización solo pulmonar, solo extrapulmonar, extrapulmonar y pulmonarPág.127
- **Figura 40.** Éxitus.....Pág.128
- **Figura 41.** Kaplan-Meier para SG.....Pág.129
- **Figura 42.** Análisis univariante. Curva supervivencia según tipo de sarcoma.....Pág.130
- **Figura 43.** Análisis univariante. Curva supervivencia según momento de aparición de la metástasis, sincrónica vs metacrónica.....Pág.131
- **Figura 44.** Análisis univariante. Curva supervivencia según tiempo libre de enfermedad < 12 meses o ≥ a 12 meses.....Pág.132
- **Figura 45.** Análisis univariante. Curva supervivencia según lateralidad (unilateral versus bilateral).....Pág.133
- **Figura 46.** Análisis univariante. Curva supervivencia según vía de abordaje (toracotomía versus VATS).....Pág.134

- **Figura 47.** Análisis univariante. Curva supervivencia según número de nódulos pulmonares 1-3 vs >3.....Pág.135
- **Figura 48.** Análisis univariante. Curva supervivencia según afectación ganglionar.....Pág.136
- **Figura 49.** Análisis univariante. Curva supervivencia según márgenes de resección.....Pág.137
- **Figura 50.** Análisis univariante. Curva supervivencia según radicalidad de la resección...Pág.137
- **Figura 51.** Kaplan-Meier para SLE.....Pág..139
- **Figura 52.** Análisis univariante. Curva SLE según tipo de sarcoma.....Pág.140
- **Figura 53.** Análisis univariante. Curva SLE según momento de aparición de la metástasis.....Pág.141
- **Figura 54.** Análisis univariante. Curva SLE según momento TLE < o \geq 12 meses.....Pág..142
- **Figura 55.** Análisis univariante. Curva SLE según lateralidad (unilateral versus bilateral)..Pág.143
- **Figura 56.** Análisis univariante. Curva SLE según vía de abordaje (toracotomía versus VATS).....Pág.144
- **Figura 57.** Análisis univariante. Curva SLE según número de nódulos pulmonares resecados.....Pág.145
- **Figura 58.** Análisis univariante. Curva SLE según afectación ganglionar.....Pág.146
- **Figura 59.** Análisis univariante. Curva SLE según márgenes de resección.....Pág.147
- **Figura 60.** Análisis univariante. Curva SLE según radicalidad de la resección.....Pág.148
- **Figura 61.** Análisis multivariante. Curva de supervivencia global según factores pronóstico.....Pág.150
- **Figura 62.** Análisis multivariante. Hazard Ratio de los factores pronóstico de SG.....Pág.150
- **Figura 63.** Análisis multivariante. Curva de supervivencia libre de enfermedad según factores pronóstico.....Pág.152
- **Figura 64.** Análisis multivariante. Hazard Ratio de los factores pronóstico para SLE.....Pág.152
- **Figura 65:** Análisis multivariante. Curva de supervivencia libre de enfermedad para las remetastasesectomías.....Pág.154
- **Figura 66.** Kaplan-Meier para análisis de supervivencia que demuestra una mejor SLE para sarcomas óseos que para sarcomas de partes blandas.....Pág.160
- **Figura 67.** Supervivencia según histología.....Pág.161
- **Figura 68.** Teoría del Iceberg para explicar la persistencia de enfermedad residual oculta.....Pág.167
- **Figura 69.** Datos de la Thames Cancer Registry sarcoma patients.....Pág.170

- **Figura 70.** Diferencias en SG según resección realizada.....Pág.174
- **Figura 71.** Patrones de crecimiento característicos de diferentes histologías de tipo sarcomatoso.....Pág.177
- **Figura 72.** Kaplan Meier del estudio de Smiths obteniendo un valor estadísticamente significativo el ILE de > de 25 meses.....Pág.179
- **Figura 73.** Supervivencia de los pacientes en relación con el intervalo libre de enfermedad y la aparición de metástasis.....Pág.180
- **Figura 74.** Supervivencia global ($p < 0,0001$) relacionada con el intervalo libre de enfermedad desde el momento de la detección del sarcoma primario hasta la detección de la metástasis pulmonar.....Pág.181
- **Figura 75.** Análisis de las diferentes series donde se analiza la media de ILE.....Pág.182
- **Figura 76.** Diferencias entre presencia de enfermedad sincrónica o no sobre la SG.....Pág.182

RESUMEN/RESUM/SUMMARY



Universitat Autònoma
de Barcelona

Departament de Medicina
Programa de Doctorat en Cirurgia i Ciències Morfològiques

Título: **Estudio de los factores pronóstico clínico-patológicos de las metástasis pulmonares de sarcoma**

Doctoranda: Elisabeth Martínez Téllez

RESUMEN

Los pacientes con tumor primario de origen sarcomatoso podrán presentar hasta en un 50% de los casos, metástasis a distancia, siendo el pulmón el principal órgano diana. Debido a las altas tasas de recurrencia, la selección del subconjunto de pacientes que obtendrán un beneficio en la supervivencia con la resección quirúrgica es importante. Existen criterios bien establecidos para la cirugía de metastasectomía pulmonar pero múltiples factores influirán en la evolución del paciente y serán pronósticos para la supervivencia y la recurrencia de la enfermedad. Actualmente no están bien establecidos cuáles son.

La justificación del estudio surge de la necesidad de determinar los factores de riesgo a tener en cuenta para establecer una indicación quirúrgica en las metástasis pulmonares de un sarcoma, y cuáles de estos factores, ofrecen un mejor pronóstico en relación a la supervivencia.

La hipótesis del estudio es que existen unos factores pronóstico que influyen en la supervivencia de los pacientes con metástasis pulmonares de sarcoma que aún no están claramente definidos.

El objetivo principal del estudio es identificar cuáles son estos factores pronóstico asociados a una mayor supervivencia. Los objetivos secundarios son analizar si existen diferencias según el subtipo histológico de sarcoma, la vía de abordaje, el tipo de resección realizada, la sincronidad de la enfermedad, la afectación ganglionar, el tiempo libre de enfermedad y valorar el beneficio de la realización de remetastasectomías.

El diseño del estudio es observacional, descriptivo, retrospectivo y prospectivo de pacientes afectos de metástasis pulmonares de sarcoma e intervenidos quirúrgicamente mediante una resección de las metástasis pulmonares. Todos los pacientes fueron tratados en el servicio de cirugía torácica del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. No se recogieron muestras biológicas de los pacientes. El estudio no estaba incluido dentro de ningún registro internacional. No se realizó un cálculo del tamaño muestral. Se incluyeron todos los pacientes intervenidos de resección de metástasis pulmonares de sarcoma, que cumplían los criterios de inclusión durante el período comprendido entre junio de 2014 y diciembre de 2016 de forma retrospectiva y de enero de 2017 a enero de 2021 de forma prospectiva.

Intervinimos un total de 57 pacientes a los que se les realizó 80 cirugías de resección de metástasis, 34 hombres y 23 mujeres con edad media de 52,8 +/- 14 años. En el análisis multivariante, encontramos como factores pronóstico que mejoran la supervivencia global: realizar una cirugía radical (R0), el tiempo libre de enfermedad mayor a un año, el número de nódulos pulmonares resecados menor a 3 y la ausencia de afectación ganglionar. En la SLE afectó además de estos, el tener una metástasis metacrónica.

La mediana de supervivencia global fue de 33.2 meses (IC95% 25.1 ; -). La Sv 1a fue del 84%, 43% a los 3 años y Sv 5a de 20%.

Como conclusiones podemos decir que hemos identificado como factores pronóstico que influyen en la supervivencia global de los pacientes afectos de metástasis pulmonares de sarcoma los siguientes: realizar una cirugía radical, el tiempo libre de enfermedad, el número de nódulos resecados y la afectación ganglionar. Para supervivencia libre de enfermedad son factores pronóstico negativos: la cirugía no radical, el ILE < 12 meses y la enfermedad sincrónica.

En nuestra serie, ni el subtipo histológico de sarcoma, ni la vía de abordaje realizada, ni el tipo de resección influyeron en la SG ni en la SLE.

Títol: Estudi dels factors pronòstic clínics i patològics de les metàstasis pulmonars de sarcoma.

Doctoranda: Elisabeth Martínez Téllez

RESUM

Els pacients amb tumor primari d'origen sarcomatós podran presentar fins a un 50% dels casos, metàstasis a distància, essent el pulmó el principal òrgan diana. A causa de les altes taxes de recurrència, la selecció del subconjunt de pacients que obtindran un benefici a la supervivència amb la resecció quirúrgica és important. Hi ha criteris ben establerts per a la cirurgia de metastasectomia pulmonar, però múltiples factors influiràn en l'evolució del pacient i seràn pronòstic per a la supervivència i la recurrència de la malaltia. Actualment no estan ben establerts quins són.

La justificació de l'estudi sorgeix de la necessitat de determinar els factors de risc que cal tenir en compte per establir una indicació quirúrgica en les metàstasis pulmonars d'un sarcoma, i quins d'aquests factors ofereixen un millor pronòstic en relació amb la supervivència.

La hipòtesi de l'estudi és que hi ha uns factors pronòstic que influeixen en la supervivència dels pacients amb metàstasis pulmonars de sarcoma que encara no està clarament definits.

L'objectiu principal de l'estudi és identificar quins són aquests factors pronòstic associats a una supervivència més gran. Els objectius secundaris són analitzar si hi ha diferències segons el subtipus histològic de sarcoma, la via d'abordatge, el tipus de resecció realitzada, la sincronicitat de la malaltia, l'afectació ganglionar, el temps lliure de malaltia i valorar el benefici de la realització de remetastasectomies .

El disseny de l'estudi és observacional, descriptiu, retrospectiu i prospectiu de pacients amb metàstasis pulmonars de sarcoma i intervinguts quirúrgicament mitjançant una resecció de les metàstasis pulmonars. Tots els pacients tractats al servei de cirurgia toràcica de l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. No es van recollir mostres biològiques dels pacients. L'estudi no estava inclòs dins de cap registre internacional. No es va fer un càlcul de

la mida mostral. Es van incloure tots els pacients intervinguts de resecció de metàstasis pulmonars de sarcoma, que complien els criteris d'inclusió durant el període comprès entre juny de 2014 i desembre de 2016 de manera retrospectiva i de gener de 2017 a gener de 2021 de manera prospectiva.

Vam intervenir un total de 57 pacients als quals se'ls va realitzar 80 cirurgies de resecció de metàstasis, 34 homes i 23 dones amb edat mitjana de 52,8 +/- 14 anys. A l'anàlisi multivariant, trobem com a factors pronòstic que milloren la supervivència global: realitzar una cirurgia radical (R0), el temps lliure de malaltia major a un any, el nombre de nòduls pulmonars ressecats menor a 3 i l'absència d'afectació ganglionar. A la SLE va afectar a més d'aquests, tenir una metàstasi metacrònica.

La mitjana de supervivència global va ser de 33.2 mesos (IC95% 25.1 ; -). La Sv 1a va ser del 84%, 43% als 3 anys i Sv 5a de 20%.

Com a conclusions podem dir que hem identificat com a factors pronòstic que influeixen en la supervivència global dels pacients afectes de metàstasis pulmonars de sarcoma els següents: realitzar una cirurgia radical, el temps lliure de malaltia, el nombre de nòduls ressecats i l'afectació ganglionar. Per a la supervivència lliure de malaltia són factors pronòstic negatius: la cirurgia no radical, l'ILE < 12 mesos i la malaltia sincrònica.

A la nostra sèrie, ni el subtipus histològic de sarcoma, ni la via d'abordatge realitzada, ni el tipus de resecció van influir a la SG ni a la SLE.

Title: Analysis of clinic-pathological prognostic factors for pulmonary metastases from primary sarcoma

Doctoranda: Elisabeth Martínez Téllez

SUMMARY

Patients with a primary tumor of sarcomatous origin may present distant metastases in up to 50% of cases, with the lung being the main target organ. Due to high recurrence rates, selection of the subset of patients who will derive a survival benefit from surgical resection is important. There are well-established criteria for pulmonary metastasectomy surgery, but multiple factors will influence the patient's outcome and will be prognostic for survival and disease recurrence. Currently it is not well established what they are.

Justify the study arises from the needed to determine the risk factors to establish a surgical indication in lung metastases from a sarcoma, and which of these, offer a better prognosis.

Hypothesis of the study is that there are some prognostic factors that influence the survival of patients with sarcoma lung metastases that are not yet clearly defined.

The main objective of the study is to identify which prognostic factors are associated with better survival. Secondary objectives are to analyze whether there are differences according to the histological subtype of sarcoma, surgery approach, type of pulmonary resection, synchronicity of the disease, lymph node involvement, time free of disease and to assess the benefit of performing redometastasectomy.

Design of the study is observational, descriptive, retrospective and prospective of patients affected by lung metastases from sarcoma and who underwent pulmonary metastasectomy. All patients treated in the thoracic surgery service of the Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. No biological samples were collected from the patients. The study was not included in any international registry. A sample size calculation was not performed. All patients who underwent pulmonary metastasectomy who met the inclusion criteria during the period between June 2014 and December 2016 retrospectively and from January 2017 to January 2021 prospectively were included.

A total of 57 patients who underwent 80 pulmonary metastasectomy, 34 men and 23 women with a mean age of 52.8 +/- 14 years. In the multivariate analysis, we found prognostic factors that improve overall survival: performing radical surgery (R0), disease-free time greater than one year, number of resected pulmonary nodules less than 3, and absence of lymph node involvement. In DFS, in addition to these, it affected having a metachronous metastasis. Median overall survival was 33.2 months (95% CI 25.1 ; -). OS 1a was 84%, 43% at 3 years and OS 5a 20%.

As conclusions, we have identified the following as prognostic factors that influence the overall survival of patients with lung metastases from sarcoma: performing radical surgery, disease-free time, the number of resected nodules and lymph node involvement. For disease-free survival, negative prognostic factors are: non-radical surgery, DFT <12 months, and synchronous disease. In our series, neither the histological subtype of sarcoma, nor the approach performed, nor the type of resection influenced OS or DFS.

ÍNDICE DE CONTENIDOS

ÍNDICE

<i>I. AGRADECIMIENTOS</i>	Pág. 5
<i>II. ABREVIATURAS</i>	Pág. 9
<i>III. SUMARIO DE TABLAS</i>	Pág.12
<i>IV. SUMARIO DE FIGURAS</i>	Pág.16
<i>V. RESUMEN / RESUM / SUMMARY</i>	Pág.21
1.- INTRODUCCIÓN.....	Pág.31
1.1.- Historia de la cirugía de las metástasis pulmonares.	
1.2.- Epidemiología de los sarcomas	
1.2.1- Incidencia, prevalencia y mortalidad	
1.3.- Clasificación histológica de la OMS de los tumores de partes blandas y tumores óseos	
1.3.1- Histología de los tumores de partes blandas	
1.3.2- Histología de los tumores óseos	
1.3.3.- Clasificación TNM de los Sarcomas de Partes Blandas y Sarcomas Óseos.	
1.4.- Etiología de las metástasis pulmonares	
1.5.- Clínica de las metástasis pulmonares	
1.6.- Diagnóstico de las metástasis pulmonares	
1.6.1.- Diagnóstico radiológico	
1.6.2.- Diagnóstico histológico	
1.7.- Tratamiento de las metástasis pulmonares	
1.7.1.- Tratamiento no quirúrgico de las metástasis pulmonares	
1.7.2.- Tratamiento quirúrgico de las metástasis pulmonares	
1.8 Factores pronóstico de la resección de las metástasis pulmonares	
2.- JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO.....	Pág.81
3.- HIPÓTESIS.....	Pág.84
4.- OBJETIVOS.....	Pág.86
4.1.- Objetivo principal	
4.2.- Objetivos secundarios	

5.- MATERIAL Y MÉTODOS.....	Pág.88
5.1. Diseño del estudio	
5.2.- Ámbito del estudio	
5.3.- Período de inclusión	
5.4.- Población de estudio	
5.4.1.- Criterios de Inclusión y Exclusión	
5.4.2.- Selección de casos:	
5.5.- Variables del estudio	
5.6.- Metodología	
5.7.- Análisis estadístico	
5.8 Aspectos éticos	
6.- RESULTADOS.....	Pág.108
6.1.- Análisis descriptivo de la cohorte	
6.2.- Análisis univariante de los factores que influyen en la SG	
6.3.- Análisis multivariante. Factores pronóstico para la SG	
6.4.- Análisis univariante de los factores que influyen en la SLE	
6.5.- Análisis multivariante. Factores pronóstico para la SLE	
6.6.- Retoracotomías	
7. DISCUSIÓN.....	Pág.157
7.1.- Subtipo histológico	
7.2.- Vía de abordaje	
7.3.- Afectación ganglionar	
7.4.- Tipo de resección pulmonar	
7.5.- Número de metástasis reseçadas	
7.6.- Radicalidad de la resección	
7.7.- Enfermedad metastásica sincrónica y metacrónica. Tiempo libre de enfermedad	
7.8.- Remetastasesectomías	
8.- CONCLUSIONES.....	Pág.187
9.- LIMITACIONES Y PERSPECTIVAS.....	Pág.190
10.- BIBLIOGRAFÍA.....	Pág.192

INTRODUCCIÓN

1.- INTRODUCCIÓN

1.1.- HISTORIA DE LA CIRUGÍA DE LAS METÁSTASIS PULMONARES

A partir de Galeno (siglo II d. C.) y durante casi 2000 años, el término "sarcoma" se utilizó para los crecimientos de "una estructura carnosa".[1] En cuanto a las neoplasias malignas del tórax, ya en 1886 se describían las dos posibles formas de diseminación tumoral, primero de la pared torácica al pulmón, como en el cáncer de mama [2], o al revés, como en el cáncer de pulmón.[3] Seydel en 1909 [4] publicó una revisión temprana sobre la operabilidad de los tumores de pulmón y pleura clasificándolos en tres grupos: tumores metastásicos, tumores que invaden el pulmón desde fuentes extrapulmonares y tumores pulmonares primarios. Con respecto al conocimiento entonces del crecimiento del cáncer, no sorprende que en el inicio temprano de la cirugía de tórax, las operaciones de la pared torácica prevalecieran y la cirugía de metástasis precediera a la cirugía de pulmón durante varias décadas. La tabla 1 ofrece un resumen de los primeros informes sobre la cirugía de la pared torácica y los pulmones.[1]

1921/1937	W. Röpke	Germany
1926	G. Divis	Czechoslovakia
1927	A.T. Edwards	United Kingdom
1930	F. Torek	USA
1933	E.D. Churchill	USA

Tabla 1: Primeros informes de cirugía de pared torácica y pulmonares [1].

Fue Weinlechner en 1882 [5] quien informó sobre la primera intervención quirúrgica con escisión de tres metástasis unilaterales de un tumor de la pared torácica del tamaño de la cabeza de un niño (Figura 1). Posteriormente Parham en 1898 [6] da una detallada revisión y análisis de casos, de 46 casos de osteosarcoma, según la clasificación histológica entonces utilizada.

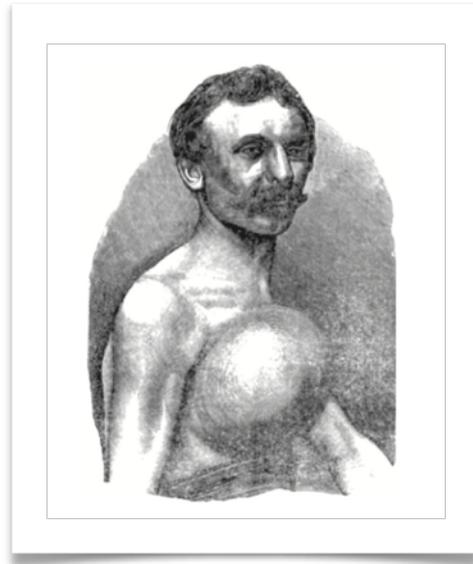


Figura 1: Paciente con tumor de pared torácica y metástasis pulmonares descrito en 1882 [5].

Los franceses Quénu y Longuet en 1898,[7] presentaron 34 casos de “toracotomías penetrantes e intrapleurales” con resultados marcadamente favorables. En 19 casos de osteosarcoma fallecieron 4 pacientes (21%) y en 15 casos de encondroma fallecieron 5 pacientes (33%), a diferencia de Seydel [4] que reporta una mortalidad global del 53%.

En 1947, Alexander y Haight en base a una serie de 25 pacientes establecieron los que han sido considerados como los primeros criterios de reseccabilidad.[8] Estos autores, dan importancia a la posibilidad de una resección completa de las metástasis pulmonares como uno de los criterios clásicos en la selección de pacientes. Desde entonces, la posibilidad de una resección completa de todas las lesiones pulmonares, evidentes o no en el estudio preoperatorio, ha influido de manera decisiva, en la indicación quirúrgica. Esta clara observación ha generado, a posteriori, una de las controversias más importantes en la cirugía de las metástasis pulmonares, como es la elección de un abordaje quirúrgico más adecuado.

Los criterios de reseccabilidad descritos por estos autores fueron:

- a) El tumor primario debería estar controlado o al menos ser controlable, previamente a una indicación quirúrgica de metástasis pulmonares.

- b) En ningún caso deberían existir metástasis extrapulmonares.
- c) El paciente debería tolerar funcionalmente la resección pulmonar prevista.

Después de la Segunda Guerra Mundial, el conocimiento quirúrgico ganado durante décadas en la cirugía de la tuberculosis pudo aplicarse a la creciente demanda de cirugía del cáncer y las metástasis. Además, a partir de la década de 1950, las técnicas quirúrgicas se orientaron más hacia los procedimientos de preservación del tejido pulmonar.[1]

En 1965, Thomford et al. publican una serie de 205 pacientes sometidos a resección de metástasis pulmonares, siendo la mayor serie reportada de pacientes hasta ese momento. En el estudio de la serie, no encontraron diferencias pronóstico de los pacientes entre la resección de una M1 única respecto a múltiples, con una supervivencia global (SG) a los 5 años del 30%.[9] Posteriormente, Martini et al. publicaron en 1971 una serie de 22 pacientes intervenidos mediante metastasectomía pulmonar por M1 de osteosarcoma, incluyendo M1 múltiples y remetastasectomías. Sus datos influyeron decisivamente en la historia de la cirugía de las M1 pulmonares pues destacaban una SG a 5 y 20 años del 32% y 18% respectivamente al compararlo con un 12% y 0%, respectivamente en pacientes con M1 pulmonares de osteosarcoma no intervenidos.[10] Estos datos resultaron, en aquel momento, revolucionarios y esperanzadores.

Unos años después, en 1979, McCormack et al. publican la primera serie de 35 pacientes intervenidos de metastasectomía pulmonar exclusivamente de carcinoma colorrectal. En sus conclusiones, destacan la importancia del estadio del tumor primario como factor pronóstico adverso. Recomiendan la metastasectomía cuando las M1 se encontraban exclusivamente en el pulmón.[11] Posteriormente, en el mismo año, este mismo autor publica un artículo, sobre el importante papel de la cirugía metastásica pulmonar, basándose en una serie de 663 metastasectomías pulmonares por diferentes tumores primarios. En este estudio, McCormack concluye que la cirugía estaría indicada en aquellos pacientes que no respondían a la quimioterapia, en aquellos que se estabilizan pero no desaparecían totalmente las lesiones tras el tratamiento quimioterápico y finalmente en casos de dudas cuando era imprescindible establecer la histología de las lesiones.[12]

En las últimas décadas, el gran avance en la cirugía torácica ha sido el abordaje toracoscópico de las lesiones tumorales pulmonares. En el caso de la

resección de las M1 pulmonares, este abordaje imposibilita la palpación completa de todo el pulmón por lo que el cirujano pierde la capacidad de saber de forma absoluta si ha realizado una resección de toda la enfermedad pulmonar metastásica existente o no. Por lo que a mediados de la década de los 90, la validez del uso de la resección toracoscópica en el tratamiento de la enfermedad metastásica fue cuestionada seriamente como tratamiento de resección pulmonar “radical”, quedando postergada únicamente como método diagnóstico de una lesión tumoral pulmonar.[13] Siguiendo esta afirmación, en 1996 McCormack et al. concluyen que la cirugía torácica asistida por videotoracosopia debía usarse únicamente como una herramienta de diagnóstico en el manejo de la M1 pulmonar. Así, el abordaje de las metástasis pulmonares mediante una toracotomía era imprescindible para lograr una resección completa de las mismas, y que ello constituía el principal factor pronóstico de supervivencia a largo plazo en estos pacientes.[14]

1.2.- EPIDEMIOLOGÍA DE LOS SARCOMAS

Los tumores mesenquimales y sarcomas representan el 1% de los tumores en el adulto. Son tumores raros y poco frecuentes, y además, son histológicamente muy heterogéneos. En la infancia representan cerca del 20% de los tumores sólidos. [15] Estos tumores se localizan básicamente en el tejido de las partes blandas y en el hueso. Desde un punto de vista anatómico, se pueden localizar en diferentes partes del cuerpo, y pueden encontrarse también en distintos aparatos y vísceras. Precisamente, la universalidad de localizaciones dentro del cuerpo y la variedad de tipos histológicos han dificultado los análisis epidemiológicos de los sarcomas.

En su gran mayoría los sarcomas derivan del mesoderma embrionario, con pequeñas aportaciones del resto de capas embrionarias. Sus células tumorales tienen una alta capacidad para diferenciarse en tipos de tejidos (adiposo, muscular, fibroso...).

En cuanto a la epidemiología de los sarcomas, hay que referirse a los registros poblacionales existentes sobre el cáncer. Estos registros recogen los casos que se diagnostican de una determinada neoplasia en una población concreta. En nuestro medio, las fuentes para estos registros son la información proporcionada a través de los servicios de Anatomía Patológica y los centros

hospitalarios de cada área y también de los registros de mortalidad de cada comunidad.[16]

La mediana de edad en que se diagnostican los sarcomas de partes blandas (SPB) en el adulto es de 58 años y de 40 años para el osteosarcoma (OS).[15] Según el tipo histológico, hay distinta incidencia y pico de edad. Así por ejemplo, el rhabdomyosarcoma es más propio en la infancia, en niños entre 0 y 14 años, y el sarcoma de Ewing tiene mayor incidencia entre los 15 y 24 años. Los osteosarcomas tienen una distribución por edades bimodal, con un pico entre los 15 y 24 años y otro en más de 65 años.[15,17]

Si analizamos los datos por localización anatómica, el estudio europeo RARECARE [17] nos indica que la mayoría se diagnosticó en las extremidades, siendo menos frecuentes localizaciones a nivel del tronco, el retroperitoneal o visceral. La localización de los sarcomas de partes blandas (SPB) se puede observar en las figuras 2 y 3, basadas en el estudio publicado en 2014 por el grupo del MSKCC según su base de datos de más de 10.000 pacientes.[18] Por lo tanto, aunque pueden aparecer en cualquier localización, aproximadamente tres cuartas partes nacen en las extremidades y tan solo el 30-40% en el tronco o retroperitoneo. Es importante que, de todos ellos, un 10% de los pacientes debutan con metástasis, más frecuentemente en el pulmón.(Tabla 2)

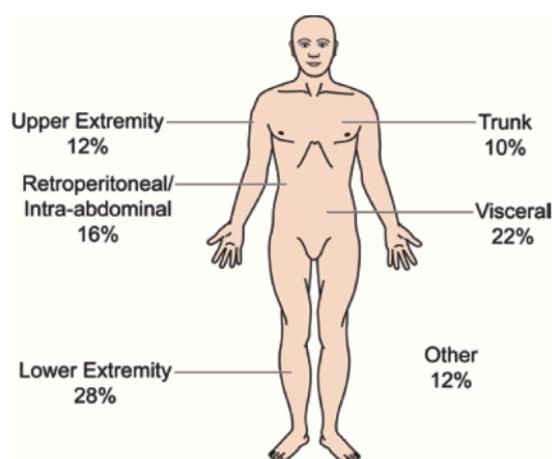


Figura 2: Distribución según localización para SPB [18].

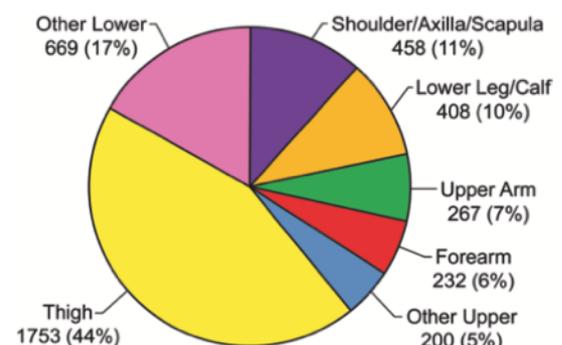


Figura 3: Distribución según localización para SPB [18].

Sarcomas de Partes Blandas más frecuentes según localización	
Localización anatómica	Subtipo histológico
Extremidades	-Liposarcoma -Fibrohistiocitoma maligno -Sarcoma tesinovial -Fibrosarcoma -Sarcoma epitelioides
Retroperitoneo	-Liposarcoma -Leiomiomasarcoma -Tumor fibroso solitario -Tumor maligno de la vaina de nervio periférico -Sarcoma pleomórfico indiferenciado
Cabeza y cuello	-Angiosarcoma -Fibrohistiocitoma maligno -Liposarcoma -Fibrosarcoma -Leiomiomasarcoma -Tumor maligno de la vaina de nervio periférico
Pared torácica	-Tumor desmoide -Sarcoma pleomórfico indiferenciado -Liposarcoma -Mixofibrosarcoma -Fibrosarcoma -Leiomiomasarcoma

Tabla 2. Clasificación de los sarcomas en función de su localización anatómica.

Si se analizan los estudios epidemiológicos existentes sobre los sarcomas en base a su histología, debe tenerse en cuenta la interpretación de las series en función de si se excluyen o no los sarcomas viscerales, si se incluyen o no todas las edades o solo los adultos, e incluso dependiendo del año de publicación, ya que la clasificación de los sarcomas de partes blandas ha ido evolucionando a lo largo del tiempo.

Entre las histologías de sarcomas de partes blandas, el subtipo histológico más frecuente es el liposarcoma (20%) , seguido de sarcomas no especificados (18%) y el leiomiomasarcoma (10%). Dentro de los liposarcomas, el 22% son bien diferenciados/desdiferenciados, 23% liposarcomas mixoides o células redondas y

9% pleomórficos. El histiocitoma fibroso maligno (MFH) representa el 8%. [17] (Figura 4)

Los sarcomas de partes blandas de una extremidad o del tronco metastatizaran a los pulmones en aproximadamente el 20% de los pacientes afectados. [1]

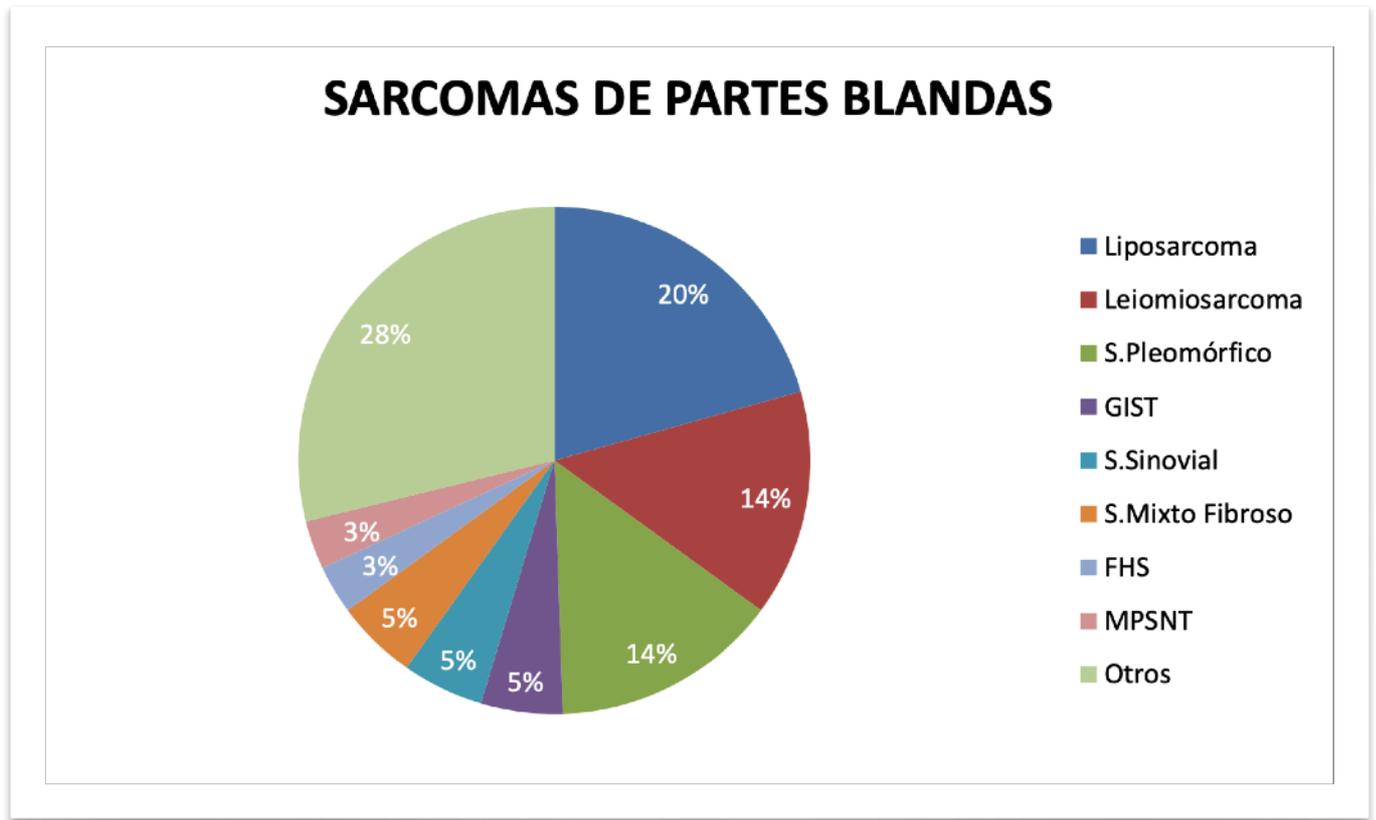


Figura 4: Distribución diferentes subtipos histológicos de los sarcomas de partes blando

1.2.1.- INCIDENCIA, PREVALENCIA Y MORTALIDAD

La incidencia y mortalidad debida a la presencia de un sarcoma se expresa en forma de tasas, normalmente de casos por cada 100.000 habitantes y año. Otras tasas derivan del ajuste de los datos poblacionales a una población estandarizada mundial, de cada continente (World Age Standardised Incidence Rate [ASIRw]) o europea (ASIReu).

Los registros poblacionales de cáncer de todo el mundo publican regularmente sus cifras de incidencia por quinquenios en la monografía *Cancer Incidence in Five Continents (CIFIC)* de la *International Association of Cancer Registries (IACR)*. Se estima que en las monografías de la IARC se analiza un 21% de la población mundial. Los datos pueden ser consultados en la página web <http://ci5.iarc.fr>. [19]

En general, la tasa de incidencia es bastante homogénea a nivel mundial, así como tampoco parece haber una diferencia entre sexos. [20]

En el proyecto RARECARE se revisaron datos de 83 registros poblacionales europeos. Se publicaron los datos de 45.568 sarcomas entre 1995-2002. [17] (Tabla 3)

Asimismo, se observó que un 84,5 % eran sarcomas de partes blandas, lo que correspondía a una incidencia de 4,7 casos/100.000 habitantes/año (ASIREu) y un 15,5% eran óseos, lo que correspondía a una incidencia de 0,8 casos/100.000 habitantes/año. La incidencia global de los sarcomas en Europa fue de 5,6 casos/100.000 habitantes/año. [20]

En cuanto a la prevalencia, el proyecto del RARECARE recogió una cifra de 280.000 personas a principios de 2008, de las que un 14% y un 31% habían sido diagnosticadas en los 2 o 5 años previos a la estimación de la prevalencia y un 38% correspondían a largos supervivientes, a más de 15 años tras su diagnóstico.

La mortalidad en el estado español ha sido de 0,72 casos/100.000 habitantes para los sarcomas de partes blandas, y 0,56 en los óseos, no muy diferente a otros países europeos. [21] Los datos recogidos en el proyecto RARECARE reflejan una supervivencia observada a 5 años para los sarcomas de partes blandas del 50,4%, y del 57,3% para los sarcomas óseos.

La mediana de edad de fallecimiento fue de 65 años en sarcomas de partes blandas y de 58 años en los óseos. [15] Es importante remarcar que en diferentes estudios se recoge el hecho de que el pronóstico puede ser diferente según la edad en la que se diagnostique, tanto para sarcomas de partes blandas como óseos. [22]

En España se pueden consultar los datos epidemiológicos a través de la REDECAN. [23] REDECAN se creó en el año 2010 y en ella se integran los datos de

Observed cases. Crude incidence rates per 100,000 and standard errors (SE) in Europe. rates and SE by sex and age and estimated incident cases arising in Europe per year.																	
Entity	EU overall			Sex				Age								Estimated number of cases arising in EU per year	
				Male		Female		0-14 years		15-24 years		25-64 years		65+ years			
	Observed cases	Rate	SE	Rate	SE	Rate	SE	Rate	SE	Rate	SE	Rate	SE	Rate	SE		Rate
<i>Sarcomas</i>																	
Soft tissue sarcoma	38,127	4.7	<0.1	4.4	<0.1	5.0	<0.1	0.9	<0.1	1.3	<0.1	4.4	<0.1	13.1	0.1	23,574	
Soft tissue sarcoma of head and neck	2314	0.3	<0.1	0.4	<0.1	0.2	<0.1	0.1	<0.1	0.1	<0.1	0.2	<0.1	1.0	<0.1	1431	
Soft tissue sarcoma of limbs	8287	1.0	<0.1	1.1	<0.1	1.0	<0.1	0.1	<0.1	0.3	<0.1	0.9	<0.1	3.0	<0.1	5124	
Soft tissue sarcoma of superficial trunk	3731	0.5	<0.1	0.5	<0.1	0.4	<0.1	0.1	<0.1	0.1	<0.1	0.4	<0.1	1.4	<0.1	2307	
Soft tissue sarcoma of mediastinum	209	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	0.1	<0.1	129	
Soft tissue sarcoma of heart	120	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	0.0	a	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	74	
Soft tissue sarcoma of breast	1499	0.2	<0.1	<0.1	<0.1	0.4	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	0.2	<0.1	0.4	<0.1	927	
Soft tissue sarcoma of uterus	3989	0.5	<0.1	0.0	a	1.0	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	0.6	<0.1	1.0	<0.1	2466	
Other soft tissue sarcomas of genitourinary tract	1919	0.2	<0.1	0.2	<0.1	0.3	<0.1	0.1	<0.1	<0.1	<0.1	0.2	<0.1	0.7	<0.1	1187	
Soft tissue sarcoma of viscera	4070	0.5	<0.1	0.6	<0.1	0.5	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	0.4	<0.1	1.8	<0.1	2517	
Soft tissue sarcoma of paratestis	262	<0.1	<0.1	0.1	<0.1	0.0	a	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	0.1	<0.1	162	
Soft tissue sarcoma of retroperitoneum and peritoneum	2295	0.3	<0.1	0.3	<0.1	0.3	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	0.3	<0.1	0.9	<0.1	1419	
Soft tissue sarcoma of pelvis	115	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	0.1	<0.1	71	
Soft tissue sarcoma of skin	2465	0.3	<0.1	0.3	<0.1	0.3	<0.1	<0.1	<0.1	0.1	<0.1	0.3	<0.1	0.7	<0.1	1524	
Soft tissue sarcoma of paraorbit	54	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	33	
Soft tissue sarcoma of brain and other parts of nervous system	1531	0.2	<0.1	0.2	<0.1	0.2	<0.1	0.1	<0.1	0.1	<0.1	0.2	<0.1	0.3	<0.1	947	
Embryonal rhabdomyosarcoma of soft tissue	493	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	0.25	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	305	
Alveolar rhabdomyosarcoma of soft tissue	261	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	0.1	<0.1	0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	161	
Ewing's family tumours of soft tissue	426	0.1	<0.1	0.1	<0.1	<0.1	<0.1	0.1	<0.1	0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	263	
Bone sarcoma	6474	0.8	<0.1	0.9	<0.1	0.7	<0.1	0.7	<0.1	1.2	<0.1	0.7	<0.1	1.2	<0.1	4003	
Osteosarcoma	1835	0.2	<0.1	0.3	<0.1	0.2	<0.1	0.3	<0.1	0.5	<0.1	0.1	<0.1	0.2	<0.1	1135	
Chondrogenic sarcomas	1965	0.2	<0.1	0.3	<0.1	0.2	<0.1	<0.1	<0.1	0.1	<0.1	0.3	<0.1	0.5	<0.1	1215	
Chordoma	352	<0.1	<0.1	0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	0.1	<0.1	218	
Vascular sarcomas	26	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	0.0	a	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	16	
Ewing's family tumours	1046	0.1	<0.1	0.2	<0.1	0.1	<0.1	0.3	<0.1	0.4	<0.1	0.1	<0.1	<0.1	<0.1	647	
Epithelial tumours (adamantinoma)	69	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	43	
Other high grade sarcomas (fibrosarcoma, malignant fibrous histiocytoma)	146	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	90	
Gastrointestinal stromal sarcoma	535	0.1	<0.1	0.1	<0.1	0.1	<0.1	0.0	a	<0.1	<0.1	0.1	<0.1	0.2	<0.1	331	

^a Statistic could not be calculated.

Tabla 3: Incidencia de sarcomas de partes blandas y osteosarcomas /100.000 habitantes en Europa. [17]

registro de cáncer poblacionales españoles y el Registro Nacional de Tumores Infantiles (RNTI-SEHOP).

1.3.- CLASIFICACIÓN HISTOLÓGICA DE LA OMS (ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD) DE LOS TUMORES DE PARTES BLANDAS Y TUMORES ÓSEOS

La publicación de la 5ª edición de la clasificación de la OMS de los sarcomas de partes blandas y óseos en 2020, generó entre la comunidad de expertos en sarcomas una gran expectativa, pudiendo modificar cambios interesantes respecto a la anterior edición de la WHO del 2013.[24] (Tabla 4) De hecho, los tumores mesenquimales se consideran uno de los campos más desafiantes de la anatomía patológica diagnóstica y el perfeccionamiento de los esquemas de clasificación se percibe como la piedra angular alrededor de la cual mejorar la calidad del diagnóstico patológico y las opciones terapéuticas.[25] Los datos publicados indican que en el sarcoma existe una tasa de imprecisión diagnóstica que oscila entre el 20 y el 30%.[26-28] Sin embargo, esto no se debe en absoluto a la negligencia de los

patólogos. De hecho, existen factores objetivos que parecen tener un impacto negativo tanto en la precisión como en la reproducibilidad del diagnóstico patológico, factores que el patólogo siempre ha tratado de superar a través de estrategias específicas, sobre todo mediante la implementación de una segunda opinión diagnóstica en centros de expertos o dentro de redes de colaboración.[29]

Clasificación de la OMS 2013-Tumores de Partes Blandas				
TIPO HISTOLÓGICO	<i>Benigno</i>	<i>Intermedio (Localmente agresivo)</i>	<i>Intermedio (Raro metastatizan)</i>	<i>Maligno</i>
1) Tumores Adiposos	-Lipoma -Lipomatosis -Lipomatosis del nervio -Lipoblastoma -Angiolipoma -Mioliipoma -Lipoma condroide -Lipoma de células fusiformes -Lipoma pleomórfico -Hibernoma	-Tumor lipomatoso atípico/ Liposarcoma bien diferenciado		-Liposarcoma dediferenciado -Liposarcoma mixoide -Liposarcoma pleomórfico -Liposarcoma no especificado
2) Tumores Fibroblásticos/ Miofibroblásticos	-Fascitis nodular -Fascitis/Miositis proliferativa -Miositis osificante -Pseudotumor Fibro-óseo digital -Fascitis isquémica -Elastofibroma -Hamartoma fibroso de la infancia -Fibromatosis colli -Fibromatosis hialina juvenil -Fibromatosis cuerpos inclusión -Fibroma de la vaina del tendón -Fibroblastoma desmoplásico -Miofibroblastoma tipo mamario -Fibroma aponeurótico calcificante -Angiomiofibroblastoma -Angiofibroma celular -Fibroma tipo nucal -Fibroma de Gardner -Tumor fibroso calcificante	-Fibromatosis plantar/palmar -Fibromatosis tipo desmoide -Fibromatosis abdominal (mesentérica) -Lipofibromatosis -Fibroblastoma de células gigantes	-Dermatofibrosarcoma protuberans -Tumor fibroso solitario (TFS) -Tumor miofibroblástico inflamatorio -Sarcoma miofibroblástico bajo grado -Sarcoma fibroblástico mixoinflamatorio -Fibrosarcoma infantil	-Fibrosarcoma del adulto -Mixofibrosarcoma -Sarcoma fibromixoide de bajo grado -Fibrosarcoma epiteliode esclerosante
3) Tumores llamados Fibrohistiocíticos	-Tumor tenosinovial de células gigantes(localizado/difuso) -Histiocitoma fibroso benigno		-Tumor fibrohistiocítico plexiforme -Tumor de células gigantes de partes blandas	-Tumor maligno tenosinovial de células gigantes
4) Tumores de músculo Liso	-Leiomioma			-Leiomiosarcoma (excepto piel)

5) Tumores Pericíticos (vasculares)	-Tumor glómico benigno -Miopericitoma -Angioleiomioma	-Glomangiomas -Miofibromatosis		Tumor glómico maligno
6) Tumores de Músculo Esquelético	-Rabdomioma (tipo adulto, fetal y genital)			-Rabdomiosarcoma embrionario -Rabdomiosarcoma alveolar -Rabdomiosarcoma pleomórfico -Rabdomiosarcoma de células fusiformes esclerosante
7) Tumores Vasculares	-Hemangioma (sinovial, venoso, arteriovenoso, intramuscular) -Hemangioma epitelioide -Angiomatosis -Linfangioma	-Hemangioendotelio ma Kaposiforme	-Hemangio-endotelio ma Retiforme -Angioendotelio ma papilar intralinfático -Hemangio-endotelio ma compuesto -Hemangio-endotelio ma pseudomiogénico -Sarcoma de Kaposi	-Hemangioendotelio ma epitelioide -Angiosarcoma de partes blandas
8) Tumores Condroides-Óseos	-Condroma de partes blandas			-Osteosarcoma extraóseo
9) Tumores Gastrointestinales	-Tumor estroma gastrointestinal benigno	-Tumor estroma gastrointestinal potencialmente maligno incierto		-Tumor estroma gastrointestinal maligno
10) Tumores de la Vaina de los Nervios	-Schwannoma (incluye variantes) -Schwannoma melanótico -Neurofibroma(incluye variantes) -Perineurioma -Tumor de células granulares -Mixoma de vaina del nervio cutáneo -Neuroma solitario circunscrito -Meningioma ectópico -Heterotopia glial nasal -Tumor tritón benigno -Tumores híbridos de la vaina del nervio periférico			-Perineurioma maligno -Tumor maligno de la vaina nervio periférico -Tumor epitelioide maligno de la vaina del nervio periférico -Tumor tritón maligno -Tumor maligno de células granulares -Ectomesenquimoma

11) Tumores de Diferenciación Incierta	<ul style="list-style-type: none"> -Fibromixoma acral -Mixoma intramuscular (incluye variante celular) -Mixoma yuxta-articular -Angiomixoma -Tumor pleomórfico angiectásico hialinizante -Timoma hamartomatoso ectópico 	<ul style="list-style-type: none"> -Tumor fibrolipomatoso hemosiderótico 	<ul style="list-style-type: none"> -Fibroxiantoma atípico -Histiocitoma fibroso angiomatoide -Tumor fibromixoide osificante -Tumor mixoide NOS -Mioepitelioma -Carcinoma mioepitelial -Tumor mesenquimal fosfatúrico 	<ul style="list-style-type: none"> -Sarcoma sinovial -Sarcoma epitelioides -Sarcoma alveolar de partes blandas -Sarcoma de células claras de partes blandas -Condrosarcoma mixoide extraóseo -Sarcoma de Edwing extraóseo -Tumor desmoplásico de células redondas pequeñas -Tumor rabdoide extrarrenal -PEComa -Sarcoma intimal
12) Sarcomas no Clasificables/ Indiferenciados				<ul style="list-style-type: none"> -Sarcoma indiferenciado de células fusiformes -Sarcoma indiferenciado pleomórfico -Sarcoma indiferenciado de células redondas -Sarcoma indeferenciado epitelioides -Sarcoma indiferenciado no especificado

Tabla 4: WHO classification of tumours of soft tissue and bone, 4th edition.[24]

1.3.1- HISTOLOGÍA DE LOS TUMORES DE PARTES BLANDAS [30]

1.3.1.1.-Tumores adipocíticos

Las entidades caracterizadas por diferenciación adipocítica se enumeran en la tabla 5. Las novedades que aporta la 5ª edición de la OMS están representadas por el tumor de células fusiformes atípicas/tumor lipomatoso pleomórfico y liposarcoma pleomórfico mixoide. Es importante destacar que en la actualidad ambas lesiones se consideran benignas y, por lo tanto, son tratadas con una simple escisión quirúrgica .

Benign
Lipoma and lipomatosis
Lipomatosis of nerve
Lipoblastoma and lipoblastomatosis
Angiolipoma
Myolipoma of soft parts
Chondroid lipoma
Spindle cell/pleomorphic lipoma
Atypical spindle cell/pleomorphic atypical lipomatous tumor
Hibernoma
Intermediate (locally aggressive)
Atypical lipomatous tumor
Malignant adipocytic tumours
Well differentiated liposarcoma: lipoma-like, sclerosing, inflammatory
Dedifferentiated liposarcoma
Myxoid liposarcoma
Pleomorphic liposarcoma
Myxoid pleomorphic liposarcoma

Tabla 5: Clasificación histológica de los tumores adipocíticos. OMS 2020.

1.3.1.2.-Tumores fibroblásticos/miofibroblásticos

Los SPB caracterizados por la diferenciación fibroblástica/miofibroblástica se enumeran en la tabla 6. A pesar de representar uno de los grupos más grandes, solo se consideran tres nuevas entidades benignas en la nueva clasificación: angiofibroma de partes blandas, tumor fibroblástico EWSR1-SMAD3 positivo y tumor fibroblástico superficial CD34 positivo.

Benign
Nodular fasciitis
Proliferative fasciitis and proliferative myositis
Myositis ossificans and fibro-osseous pseudotumor of digits
Ischaemic fasciitis
Elastofibroma
Fibrous hamartoma of infancy
Fibromatosis colli
Juvenile hyaline fibromatosis
Inclusion body fibromatosis
Fibroma of tendon sheath
Desmoplastic fibroblastoma
Myofibroblastoma
Mammary-type myofibroblastoma
Calcifying aponeurotic fibroma
EWSR1-SMAD3-positive fibroblastic tumour (emerging)
Angiomyofibroblastoma
Cellular angiofibroma
Angiofibroma NOS
Nuchal fibroma
Acral fibromyxoma
Gardner fibroma
Intermediate (locally aggressive)
Palmar/plantar-type fibromatosis
Desmoid-type fibromatosis
Lipofibromatosis
Giant cell fibroblastoma
Dermatofibrosarcoma protuberans
Intermediate (rarely metastasising)
Dermatofibrosarcoma protuberans, fibrosarcomatous
Solitary fibrous tumour
Inflammatory myofibroblastic tumour
Low-grade myofibroblastic sarcoma
Superficial CD34-positive fibroblastic tumour
Myxoinflammatory fibroblastic sarcoma
Infantile fibrosarcoma
Malignant
Solitary fibrous tumour, malignant
Fibrosarcoma NOS
Myxofibrosarcoma
Low grade fibromyxoid sarcoma
Sclerosing epithelioid fibrosarcoma

Tabla 6: Clasificación histológica de los tumores fibroblásticos/miofibroblásticos. OMS 2020.

1.3.1.3.-Tumor fibrohistiocitario

El subtipo de tumores fibrohistiocíticos es el grupo de tumores que a través de las últimas tres ediciones de la clasificación de la OMS ha perdido la mayoría de las entidades tumorales. Las lesiones actualmente reconocidas se enumeran en la tabla 7. El concepto mismo de diferenciación fibrohistiocítica es bastante elusivo ya que en la mayoría de los casos el componente histiocitario es en realidad no

neoplásico. Sin embargo, al igual que ocurre en el tumor de células gigantes, el componente histiocítico contribuye de forma significativa al desarrollo de la lesión. La entidad más relevante y desaparecida desde 2013 está representada por la familia de los denominados histiocitomas fibrosos malignos (HFM), un grupo de lesiones que hasta principios de 2000 representaban aproximadamente el 50% de los diagnósticos de sarcoma.[31-33]

Benign
Tenosynovial giant cell tumour
Deep benign fibrous histiocytoma
Intermediate (rarely metastasising)
Plexiform fibrohistiocytic tumour
Giant cell tumour of soft parts NOS
Malignant
Malignant tenosynovial giant cell tumour

Tabla 7: Clasificación histológica de los tumores fibrohistiocitarios. OMS 2020.

1.3.1.4.-Tumores vasculares

El grupo de neoplasias que presentan diferenciación endotelial es muy heterogéneo tanto en su grado de morfología vasoformativa como en su comportamiento biológico (Tabla 8). Vale la pena destacar que, a pesar de que la denominación implica un comportamiento intermedio, el hemangioendotelioma epitelioides (EHE) en realidad se ubica entre las malignidades vasculares. Esta es la consecuencia de una tasa global de metástasis de aproximadamente el 15% y la tendencia a ser notablemente agresivo en localizaciones anatómicas específicas como los pulmones y la pleura.

Benign
Synovial haemangioma
Intramuscular haemangioma
Arteriovenous malformation/haemangioma
Venous haemangioma
Anastomosing haemangioma
Epithelioid haemangioma
Lymphangioma and lymphangiomatosis
Acquired tufted haemangioma
Intermediate (locally aggressive)
Kaposiform haemangioendothelioma
Retiform haemangioendothelioma
Papillary intralymphatic angioendothelioma
Composite haemangioendothelioma
Kaposi sarcoma
Pseudomyogenic haemangioendothelioma
Malignant
Epithelioid haemangioendothelioma
Angiosarcoma

Tabla 8: Clasificación histológica de los tumores vasculares. OMS 2020.

1.3.1.5.-Tumores pericíticos/perivasculares

Este grupo de lesiones comparte morfológicamente la presencia de un patrón de crecimiento perivascular característico (Tabla 9). La forma de las células puede variar desde el epitelioides (como en el tumor glómico) hasta el huso, como se observa en el miopericitoma/miofibroma y el angioleiomioma. Parece probable que todo el grupo represente un espectro de neoplasia perivascular que exhibe un fenotipo contráctil variable. La mayoría de las lesiones tienden a presentar un curso clínico benigno. Sin embargo, las variantes difusas (glomangiomas y miofibromatosis) se asocian con una morbilidad local importante. La malignidad representa una condición extremadamente rara.

Benign and intermediate
Glomus tumour NOS
Myopericytoma, including myofibroma
Angioleiomyoma
Malignant
Glomus tumour, malignant

Tabla 9: Clasificación histológica de los tumores pericíticos/perivasculares. OMS 2020.

1.3.1.6.-Tumores del músculo liso

Los cambios introducidos en la categoría de los tumores de tejido blando con diferenciación de músculo liso están representados por la inclusión como entidades distintas de tumores de músculo liso asociados con virus Epstein-Barr y leiomiomas inflamatorio (Tabla 10).

Benign
Leiomyoma
Intermediate
Smooth muscle tumour of uncertain malignant potential
EBV-associated smooth muscle tumour
Malignant
Inflammatory leiomyosarcoma
Leiomyosarcoma

Tabla 10: Clasificación histológica de los tumores de músculo liso.OMS 2020.

1.3.1.7.-Tumores del músculo esquelético

No se informan cambios importantes dentro de este subgrupo (Tabla 11). Sin embargo, una excepción notable es el reconocimiento de que el rhabdomiosarcoma puede ocurrir principalmente en el hueso como una neoplasia de células fusiformes y células epitelioides. Es un tumor raro y con un comportamiento clínico muy agresivo.

Benign
Rhabdomyoma
Malignant
Embryonal rhabdomyosarcoma
Alveolar rhabdomyosarcoma
Pleomorphic rhabdomyosarcoma
Spindle cell / sclerosing rhabdomyosarcoma
Ectomesenchymoma

Tabla 11: Clasificación histológica de los tumores de músculo esquelético. OMS 2020.

1.3.1.8.-Tumores del estroma gastrointestinal (GIST)

En la 5ª edición de la clasificación de la WHO encontramos una gran mejoría de este subtipo de sarcomas, ya que los mismos autores han realizado el capítulo de tumores gastrointestinales y el de tumores de partes blandas, dando una visión y un abordaje diagnóstico más homogéneo (Tabla 12).

Benign
MicroGIST
Malignant
Gastrointestinal stromal tumors

Tabla 12: Clasificación histológica de los tumores del estroma gastrointestinal (GIST). OMS 2020.

1.3.1.9.-Tumores Osteocondromas extraesqueléticos

Como se muestra en la tabla 13, esta clasificación no ha variado respecto a la antigua clasificación. Tanto el condroma de tejidos blandos como el osteosarcoma extraesquelético representan lesiones extremadamente raras. El osteosarcoma extraesquelético sigue siendo una neoplasia extremadamente agresiva en pacientes de edad avanzada, a menudo, con metástasis pulmonares en el momento del diagnóstico.

Benign
Chondroma
Malignant
Osteosarcoma, extraskeletal

Tabla 13: Clasificación histológica de los osteocondromas extraesqueléticos. OMS 2020

1.3.1.10.-Tumores de la vaina de los nervios periféricos

El único cambio importante introducido en la clasificación de la OMS de 2020 es el reconocimiento de que el llamado schwannoma melanótico en realidad representa una neoplasia clínicamente agresiva (que ya no pertenece a la categoría intermedia) y, en consecuencia, se vuelve a clasificar como tumor maligno de la vaina del nervio periférico (Tabla 14). Se localizan con mayor frecuencia en la línea media, dentro de los nervios espinales y autónomo, en pacientes adultos. Se ha demostrado que esta lesión se asocia a un alto riesgo tanto de recurrencia local como de diseminación metastásica, incluso muchos años después de la resección de la lesión primaria. Como consecuencia, en este grupo de pacientes se recomienda un seguimiento a largo plazo estricto.

Benign
Schwannoma
Neurofibroma
Perineurioma
Granular cell tumour
Nerve sheath myxoma
Solitary circumscribed neuroma
Meningioma
Hybrid nerve sheath tumour
Malignant
Malignant peripheral nerve sheath tumour
Melanotic malignant nerve sheath tumour
Granular cell tumour, malignant
Perineurioma, malignant

Tabla 14: Clasificación histológica de los tumores de vaina periférica. OMS 2020.

1.3.1.11.-Tumores de diferenciación incierta

Dentro de este grupo se clasifican un variable grupo de neoplasias de tejido blando sin clara diferenciación (Tabla 15). Se espera que el registro de más casos permita en el futuro definir mejor los límites clínico-patológicos de este grupo de lesiones.

Benign
Myxoma (cellular myxoma)
Deep (aggressive) angiomyxoma
Pleomorphic hyalinising angiectatic tumour
Phosphaturic mesenchymal tumour
Perivascular epithelioid tumour, benign
Angiomyolipoma
Intermediate (locally aggressive)
Haemosiderotic fibrolipomatous tumour
Angiomyolipoma, epithelioid
Intermediate (rarely metastasising)
Atypical fibroxanthoma
Angiomatoid fibrous histiocytoma
Ossifying fibromyxoid tumour
Myoepithelioma
Malignant
Phosphaturic mesenchymal tumour, malignant
NTRK-rearranged spindle cell neoplasm (emerging)
Synovial sarcoma
Epithelioid sarcoma: proximal and classic variant
Alveolar soft part sarcoma
Clear cell sarcoma
Extraskeletal myxoid chondrosarcoma
Desmoplastic small round cell tumour
Rhabdoid tumour
Perivascular epithelioid tumour, malignant
Intimal sarcoma
Ossifying fibromyxoid tumour, malignant
Myoepithelial carcinoma
Undifferentiated sarcoma
Spindle cell sarcoma, undifferentiated
Pleomorphic sarcoma, undifferentiated
Round cell sarcoma, undifferentiated

Tabla 15: Clasificación histológica de los tumores de diferenciación incierta. OMS 2020.

1.3.1.12.-Sarcomas indiferenciados de células redondas de hueso y tejidos blandos

La creación de un capítulo separado que abarque el sarcoma de células redondas de tejido blando y hueso también representa un gran paso adelante de la clasificación de la OMS de 2020 (Tabla 16). Esta nueva sección contiene no solo el sarcoma de células redondas prototípico denominado sarcoma de Ewing, sino también tres subconjuntos distintos que difieren del sarcoma de Ewing clínica, patológica y molecularmente.[34-35]

Ewing sarcoma
Round cell sarcoma with EWSR1-non-ETS fusions
CIC-rearranged sarcomas
Sarcoma with BCOR genetic alterations

Tabla 16: Clasificación histológica de los sarcomas indiferenciados de células redondas. OMS 2020.

1.3.2.- HISTOLOGÍA DE LOS TUMORES ÓSEOS [36]

Aunque la mayoría de las neoplasias malignas óseas primarias parecen surgir de novo, cada vez es más evidente que algunas se desarrollan en asociación con lesiones precursoras benignas o en huesos enfermos. La enfermedad de Paget del hueso, la lesión por radiación, el infarto óseo, la osteomielitis crónica y ciertos tumores benignos preexistentes son las condiciones pre-cancerosas más claramente establecidas. Obtener un diagnóstico precoz en un paciente sintomático es lo más importante, no obstante la demora en el diagnóstico suele ser frecuente. Esta importante consideración obliga a que todos los pacientes con sospecha de tumores óseos deban ser discutidos preferentemente en un equipo multidisciplinar que incluya al radiólogo y al patólogo involucrados en el diagnóstico, así como al cirujano ortopédico y oncólogo involucrados en el tratamiento del paciente.

Los tumores óseos se dividen en la nueva clasificación de la OMS 2020 en cuatro categorías: benignos, intermedios (localmente agresivos), intermedios (raramente metastásicos) y malignos. La división entre estas categorías puede ser un tanto arbitraria y objeto de debate. La intención de esta clasificación es especificar cuáles de estas lesiones son candidatas a un mejor control sin cirugía, cuáles necesitan un tratamiento local menor y cuáles requieren resección quirúrgica amplia “en bloque”. Las cuatro categorías se definen de la misma manera que en los tumores de tejidos blandos. La clasificación de los tumores óseos se puede ver en la Tabla 17.

<p>Chondrogenic tumours</p> <p><i>Benign</i></p> <p>9213/0 Subungual exostosis</p> <p>9212/0 Bizarre parosteal osteochondromatous proliferation</p> <p>9221/0 Periosteal chondroma</p> <p>9220/0 Enchondroma</p> <p>9210/0 Osteochondroma</p> <p>9230/0 Chondroblastoma NOS</p> <p>9241/0 Chondromyxoid fibroma</p> <p>9211/0 Osteochondromyxoma</p> <p><i>Intermediate (locally aggressive)</i></p> <p>9220/1 Chondromatosis NOS</p> <p>9222/1 Atypical cartilaginous tumour</p> <p><i>Malignant</i></p> <p>9222/3* Chondrosarcoma, grade 1</p> <p>9220/3 Chondrosarcoma, grade 2</p> <p>9220/3 Chondrosarcoma, grade 3</p> <p>9221/3 Periosteal chondrosarcoma</p> <p>9242/3 Clear cell chondrosarcoma</p> <p>9240/3 Mesenchymal chondrosarcoma</p> <p>9243/3 Dedifferentiated chondrosarcoma</p> <p>Osteogenic tumours</p> <p><i>Benign</i></p> <p>9180/0 Osteoma NOS</p> <p>9191/0 Osteoid osteoma NOS</p> <p><i>Intermediate (locally aggressive)</i></p> <p>9200/1* Osteoblastoma NOS</p> <p><i>Malignant</i></p> <p>9187/3 Low-grade central osteosarcoma</p> <p>9180/3 Osteosarcoma NOS</p> <p>Conventional osteosarcoma</p> <p>Telangiectatic osteosarcoma</p> <p>Small cell osteosarcoma</p> <p>9192/3 Parosteal osteosarcoma</p> <p>9193/3 Periosteal osteosarcoma</p> <p>9194/3 High-grade surface osteosarcoma</p> <p>9184/3 Secondary osteosarcoma</p> <p>Fibrogenic tumours</p> <p><i>Intermediate (locally aggressive)</i></p> <p>8823/1 Desmoplastic fibroma</p> <p><i>Malignant</i></p> <p>8810/3 Fibrosarcoma NOS</p> <p>Vascular tumours of bone</p> <p><i>Benign</i></p> <p>9120/0 Haemangioma NOS</p> <p><i>Intermediate (locally aggressive)</i></p> <p>9125/0 Epithelioid haemangioma</p> <p><i>Malignant</i></p> <p>9133/3 Epithelioid haemangioendothelioma NOS</p> <p>9120/3 Angiosarcoma</p>	<p>Osteoclastic giant cell-rich tumours</p> <p><i>Benign</i></p> <p>9260/0 Aneurysmal bone cyst</p> <p>8830/0 Non-ossifying fibroma</p> <p><i>Intermediate (locally aggressive, rarely metastasizing)</i></p> <p>9250/1 Giant cell tumour of bone NOS</p> <p><i>Malignant</i></p> <p>9250/3 Giant cell tumour of bone, malignant</p> <p>Notochordal tumours</p> <p><i>Benign</i></p> <p>9370/0 Benign notochordal tumour</p> <p><i>Malignant</i></p> <p>9370/3 Chordoma NOS</p> <p>Chordoid chordoma</p> <p>9370/3 Poorly differentiated chordoma</p> <p>9372/3 Dedifferentiated chordoma</p> <p>Other mesenchymal tumours of bone</p> <p><i>Benign</i></p> <p>Chondromesenchymal hamartoma of chest wall</p> <p>Simple bone cyst</p> <p>8818/0 Fibrous dysplasia</p> <p>Osteofibrous dysplasia</p> <p>8850/0 Lipoma NOS</p> <p>8880/0 Hibernoma</p> <p><i>Intermediate (locally aggressive)</i></p> <p>9261/1* Osteofibrous dysplasia-like adamantinoma</p> <p>8990/1 Mesenchymoma NOS</p> <p><i>Malignant</i></p> <p>9261/3 Adamantinoma of long bones</p> <p>Dedifferentiated adamantinoma</p> <p>8890/3 Leiomyosarcoma NOS</p> <p>8802/3 Pleomorphic sarcoma, undifferentiated</p> <p>Bone metastases</p> <p>Haematopoietic neoplasms of bone</p> <p>9731/3 Plasmacytoma of bone</p> <p>9591/3 Malignant lymphoma, non-Hodgkin, NOS</p> <p>9650/3 Hodgkin disease NOS</p> <p>9680/3 Diffuse large B-cell lymphoma NOS</p> <p>9690/3 Follicular lymphoma NOS</p> <p>9699/3 Marginal zone B-cell lymphoma NOS</p> <p>9702/3 T-cell lymphoma NOS</p> <p>9714/3 Anaplastic large cell lymphoma NOS</p> <p>9727/3 Malignant lymphoma, lymphoblastic, NOS</p> <p>9687/3 Burkitt lymphoma NOS</p> <p>9751/1 Langerhans cell histiocytosis NOS</p> <p>9751/3 Langerhans cell histiocytosis, disseminated</p> <p>9749/3 Erdheim-Chester disease</p> <p>Rosai-Dorfman disease</p>
--	---

These morphology codes are from the International Classification of Diseases for Oncology, third edition, second revision (ICD-O-3.2) [1471]. Behaviour is coded /0 for benign tumours, /1 for unspecified, borderline, or uncertain behaviour, /2 for carcinomas in situ and grade III intraepithelial neoplasia, /3 for malignant tumours, primary sites, and /6 for malignant tumours, metastatic site. Behaviour code /6 is not generally used by cancer registries.

This classification is modified from the previous WHO classification, taking into account changes in our understanding of these lesions.

* Codes marked with an asterisk were approved by the IARC/WHO Committee for ICD-O at its meeting in January 2020.

Tabla 17: Clasificación histológica de los tumores óseos. OMS 2020.

1.3.3.-CLASIFICACIÓN TNM DE LOS SARCOMAS DE PARTES BLANDAS Y ÓSEOS.

Al igual que la mayoría de tumores, los sarcomas se deben clasificar en función de la extensión de la enfermedad según su estadio, basado en el TNM. La última edición es la octava publicada en 2017 por la Union for International Cancer Control (UICC).[37] Así pues desde un punto de vista pronóstico no solo es importante conocer la localización, el subtipo histológico, y el grado de agresividad tumoral sino también el tamaño y difusión metastásica del tumor.

A continuación se muestran las tablas TNM de la 8a. Edición para sarcomas de partes blandas (Tabla 18) y sarcomas óseos (Tabla 19). En los SPB el valor del descriptor T se diferencia según sí se trata de tumor en extremidades, en retroperitoneo, y cabeza y cuello, abdomen y tórax. Los descriptores N y M son

comunes para todas las localizaciones. En los sarcomas óseos el descriptor T se diferencia según si la localización es en el esqueleto, tronco, cráneo, columna vertebral o pelvis. Los descriptores N y M son comunes para todas las localizaciones de la T.

Soft Tissues	
(ICD-O-3 C38.1, 2, 3, C47-49)	
Rules for Classification	
There should be histological confirmation of the disease and division of cases by histological type and grade.	
The following are the procedures for assessing T, N, and M categories:	
<i>T categories</i>	Physical examination and imaging
<i>N categories</i>	Physical examination and imaging
<i>M categories</i>	Physical examination and imaging
Anatomical Sites	
1. Connective, subcutaneous, and other soft tissues (C49), peripheral nerves (C47)	
2. Retroperitoneum (C48.0)	
3. Mediastinum: anterior (C38.1); posterior (C38.2); mediastinum, NOS (C38.3)	
Histological Types of Tumour	
The following histological types are not included:	
<ul style="list-style-type: none"> • Kaposi sarcoma • Dermatofibrosarcoma (protuberans) • Fibromatosis (desmoid tumour) • Sarcoma arising from the dura mater or brain • Angiosarcoma, an aggressive sarcoma, is excluded because its natural history is not consistent with the classification. 	
Note	
Cystosarcoma phyllodes is staged as a soft tissue sarcoma of the superficial trunk.	
Regional Lymph Nodes	
The regional lymph nodes are those appropriate to the site of the primary tumour. Regional node involvement is rare and cases in which nodal status is not assessed either clinically or pathologically could be considered N0 instead of NX or pNX.	
TNM Clinical Classification	
T – Primary Tumour	
TX	Primary tumour cannot be assessed
T0	No evidence of primary tumour
Extremity and Superficial Trunk	
T1	Tumour 5 cm or less in greatest dimension
T2	Tumour more than 5 cm but no more than 10 cm in greatest dimension
T3	Tumour more than 10 cm but no more than 15 cm in greatest dimension
T4	Tumour more than 15 cm in greatest dimension
Retroperitoneum	
T1	Tumour 5 cm or less in greatest dimension
T2	Tumour more than 5 cm but no more than 10 cm in greatest dimension
T3	Tumour more than 10 cm but no more than 15 cm in greatest dimension
T4	Tumour more than 15 cm in greatest dimension
Head and Neck	
T1	Tumour 2 cm or less in greatest dimension
T2	Tumour more than 2 cm but no more than 4 cm in greatest dimension
T3	Tumour more than 4 cm in greatest dimension
T4a	Tumour invades the orbit, skull base or dura, central compartment viscera, facial skeleton, and/or pterygoid muscles
T4b	Tumour invades the brain parenchyma, encases the carotid artery, invades prevertebral muscle or involves the central nervous system by perineural spread
Thoracic and Abdominal Viscera	
T1	Tumour confined to a single organ
T2a	Tumour invades serosa or visceral peritoneum
T2b	Tumour with microscopic extension beyond the serosa
T3	Tumour invades another organ or macroscopic extension beyond the serosa
T4a	Multifocal tumour involving no more than two sites in one organ
T4b	Multifocal tumour involving more than two sites but not more than 5 sites
T4c	Multifocal tumour involving more than five sites
N – Regional Lymph Nodes	
NX	Regional lymph nodes cannot be assessed
N0	No regional lymph node metastasis
N1	Regional lymph node metastasis
M – Distant Metastasis	
M0	No distant metastasis
M1	Distant metastasis
pTNM Pathological Classification	
The pT and pN categories correspond to the T and N categories.	
pM – Distant Metastasis*	
pM1	Distant metastasis microscopically confirmed
Note	
* pM0 and pMX are not valid categories	
Stage – Extremity and Superficial Trunk and Retroperitoneum	
Stage IA	T1 N0 M0 G1, GX Low Grade
Stage IB	T2, T3, T4 N0 M0 G1, GX Low Grade
Stage II	T1 N0 M0 G2, G3 High Grade
Stage IIIA	T2 N0 M0 G2, G3 High Grade
Stage IIIB	T3, T4 N0 M0 G2, G3 High Grade
	Any T N1* M0 Any G
Stage IV	Any T Any N M1 Any G
Note	
* AJCC classifies N1 as stage IV for extremity and superficial trunk.	
Stage – Head and Neck and Thoracic and Abdominal Viscera	
There is no stage for soft tissue sarcoma of the head and neck and thoracic and abdominal viscera.	

Tabla 18: Clasificación TNM para Sarcomas de partes blandas. UICC 2017.

<p>Bone (ICD-O-3 C40, 41)</p> <p>Rules for Classification The classification applies to all primary malignant bone tumours except malignant lymphoma, multiple myeloma, surface/juxtacortical osteosarcoma, and juxtacortical chondrosarcoma. There should be histological confirmation of the disease and division of cases by histological type and grade. The following are the procedures for assessing T, N, and M categories:</p> <p><i>T categories</i> Physical examination and imaging <i>N categories</i> Physical examination and imaging <i>M categories</i> Physical examination and imaging</p> <p>Regional Lymph Nodes The regional lymph nodes are those appropriate to the site of the primary tumour. Regional node involvement is rare and cases in which nodal status is not assessed either clinically or pathologically could be considered N0 instead of NX or pNX.</p> <p>TNM Clinical Classification T – Primary Tumour TX Primary tumour cannot be assessed T0 No evidence of primary tumour</p> <p>Appendicular Skeleton, Trunk, Skull and Facial Bones T1 Tumour 8 cm or less in greatest dimension T2 Tumour more than 8 cm in greatest dimension T3 Discontinuous tumours in the primary bone site</p> <p>Spine T1 Tumour confined to a single vertebral segment or two adjacent vertebral segments T2 Tumour confined to three adjacent vertebral segments T3 Tumour confined to four adjacent vertebral segments T4a Tumour invades into the spinal canal T4b Tumour invades the adjacent vessels or tumour thrombosis within the adjacent vessels</p> <p>Note The five vertebral segments are the: Right pedicle Right body Left body Left pedicle Posterior element</p>	<p>Pelvis T1a A tumour 8 cm or less in size and confined to a single pelvic segment with no extraosseous extension T1b A tumour greater than 8 cm in size and confined to a single pelvic segment with no extraosseous extension T2a A tumour 8 cm or less in size and confined to a single pelvic segment with extraosseous extension or confined to two adjacent pelvic segments without extraosseous extension T2b A tumour greater than 8 cm in size and confined to a single pelvic segment with extraosseous extension or confined to two adjacent pelvic segments without extraosseous extension T3a A tumour 8 cm or less in size and confined to two pelvic segments with extraosseous extension T3b A tumour greater than 8 cm in size and confined to two pelvic segments with extraosseous extension T4a Tumour involving three adjacent pelvic segments or crossing the sacroiliac joint to the sacral neuroforamen T4b Tumour encasing the external iliac vessels or gross tumour thrombus in major pelvic vessels</p> <p>Note The four pelvic segments are the: Sacrum lateral to the sacral foramen, Iliac wing, Acetabulum/periacetabulum and Pelvic rami, symphysis and ischium</p> <p>N – Regional Lymph Nodes NX Regional lymph nodes cannot be assessed N0 No regional lymph node metastasis N1 Regional lymph node metastasis</p> <p>M – Distant Metastasis M0 No distant metastasis M1 Distant metastasis M1a Lung M1b Other distant sites</p> <p>pTNM Pathological Classification The pT and pN categories correspond to the T and N categories.</p> <p>pM – Distant Metastasis* pM1 Distant metastasis microscopically confirmed</p> <p>Note * pM0 and pMX are not valid categories.</p> <p>Stage – Appendicular Skeleton, Trunk, Skull and Facial Bones</p> <table border="1"> <tbody> <tr> <td>Stage IA</td> <td>T1</td> <td>N0</td> <td>M0</td> <td>G1,GX Low Grade</td> </tr> <tr> <td>Stage IB</td> <td>T2,T3</td> <td>N0</td> <td>M0</td> <td>G1,GX Low Grade</td> </tr> <tr> <td>Stage IIA</td> <td>T1</td> <td>N0</td> <td>M0</td> <td>G2,G3 High Grade</td> </tr> <tr> <td>Stage IIB</td> <td>T2</td> <td>N0</td> <td>M0</td> <td>G2,G3 High Grade</td> </tr> <tr> <td>Stage III</td> <td>T3</td> <td>N0</td> <td>M0</td> <td>G2,G3 High Grade</td> </tr> <tr> <td>Stage IVA</td> <td>Any T</td> <td>N0</td> <td>M1a</td> <td>Any G</td> </tr> <tr> <td>Stage IVB</td> <td>Any T</td> <td>N1</td> <td>Any M</td> <td>Any G</td> </tr> <tr> <td></td> <td>Any T</td> <td>Any N</td> <td>M1b</td> <td>Any G</td> </tr> </tbody> </table> <p>Stage – Spine and Pelvis There is no stage for bone sarcomas of the spine or pelvis.</p>	Stage IA	T1	N0	M0	G1,GX Low Grade	Stage IB	T2,T3	N0	M0	G1,GX Low Grade	Stage IIA	T1	N0	M0	G2,G3 High Grade	Stage IIB	T2	N0	M0	G2,G3 High Grade	Stage III	T3	N0	M0	G2,G3 High Grade	Stage IVA	Any T	N0	M1a	Any G	Stage IVB	Any T	N1	Any M	Any G		Any T	Any N	M1b	Any G
Stage IA	T1	N0	M0	G1,GX Low Grade																																					
Stage IB	T2,T3	N0	M0	G1,GX Low Grade																																					
Stage IIA	T1	N0	M0	G2,G3 High Grade																																					
Stage IIB	T2	N0	M0	G2,G3 High Grade																																					
Stage III	T3	N0	M0	G2,G3 High Grade																																					
Stage IVA	Any T	N0	M1a	Any G																																					
Stage IVB	Any T	N1	Any M	Any G																																					
	Any T	Any N	M1b	Any G																																					

Tabla 19: Clasificación TNM para Sarcomas óseos. UICC 2017.

1.4.- ETIOLOGÍA Y FISIOPATOLOGÍA DE LAS METÁSTASIS PULMONARES

El primer cirujano que estableció relación entre tumores primarios y órganos diana específicos en caso de metástasis fue Stephen Paget en 1889 con su hipótesis sobre “el suelo y la semilla” en contraposición a la teoría hasta entonces

más aceptada, de la “diseminación neoplásica aleatoria”. [38] James Edwing en 1928 consideró el factor anatómico del sistema vascular como el hecho más determinante en el patrón de extensión tumoral. [39]

A partir de la década de los 70 se volvió a adoptar parte de la teoría de Paget, dando lugar a la teoría de la “firma metastásica” que postula que los tumores con predilección por crear metástasis en el pulmón lo hacen en base a una serie de rasgos genéticos específicos del tumor primario. [40] Esta teoría se apoyaba en la evidencia de una secreción de citoquinas, por parte del pulmón favorecedora del asentamiento y crecimiento de las células tumorales en el parénquima pulmonar. [41]

En 1978 Viadana propone una teoría sobre la extensión tumoral metastásica llamada “proceso de extensión en cascada”. [42] Esta teoría apoya el papel de la cirugía en el tratamiento local curativo de las metástasis en diferentes órganos ya que, según dicha teoría, las metástasis producidas por vía hematogena de un determinado tumor se establecerían en distintos “órganos diana” de forma escalonada, para posteriormente diseminarse por todo el organismo. Un ejemplo claro de dicha diseminación sería el caso del carcinoma colorrectal, siendo el hígado y el pulmón los dos primeros escalones de dicha cascada. Todo ello, según esta teoría, daría posibilidades a que la cirugía tuviera, en esta fase de “cascada”, un importante papel curativo.

Las células tumorales llegan al pulmón a través de las arterias pulmonares y alcanzan los lechos capilares, donde se asientan y posteriormente parte la diseminación a otras localizaciones. La supervivencia de dichas células depende tanto de factores propios de la neoplasia como de factores locales del órgano donde se han implantado. Probablemente solo una pequeña parte de éstas células, gracias al sistema inmune del propio individuo y órgano de implantación, conseguirán sobrevivir y reproducirse. [43]

Con menos frecuencia, las metástasis tienen su origen a través de la invasión del sistema linfático. Las células tumorales, a partir de los ganglios hiliomediastínicos y de forma retrógrada, pueden afectar a los vasos linfáticos intrapulmonares para terminar invadiendo el parénquima pulmonar. [44]

No todos los tumores tienen la misma tendencia a desarrollar metástasis en el pulmón, así pues las vías de diseminación de las células tumorales hacia el parénquima pulmonar o a los ganglios hiliomediastínicos puede ser hematológica, y menos frecuentemente linfática. [45] Si diferenciamos por el origen de localización primaria y/o histologías, las neoplasias que con mayor frecuencia metastatizan en el pulmón son las de localización mamaria, el osteosarcoma, los sarcomas de partes blandas, el adenocarcinoma colorrectal, los tumores germinales y el melanoma maligno. Sin embargo, otros como el carcinoma de próstata o el neuroblastoma rara vez metastatizan en el pulmón.[46] Los tumores que más frecuentemente metastatizan en la vía aérea son los carcinomas de mama, colorrectales y renales. [47] Existe afectación intrabronquial en al menos el 18% de los pacientes con M1 pulmonares; sin embargo menos del 3% son detectable endoscópicamente.[48]

Los tumores que más frecuentemente diseminan en el parénquima pulmonar, en ausencia de enfermedad a distancia, son en primer lugar los sarcomas, y posteriormente con menor frecuencia el carcinoma renales y los carcinomas de cabeza y cuello. Por otra parte, los carcinomas mamarios, los melanomas y los carcinomas colorrectales, típicamente metastatizan en múltiples órganos de forma más o menos sincrónica.[49] Según el Registro Internacional de Metástasis Pulmonares, publicado en 1997 por Pastorino et al. con una serie de 5206 casos, el 42% de los pacientes tenían un sarcoma como tumor primario, el 14 % un carcinoma colorrectal, el 9 % cáncer de mama, el 8% una neoplasia renal, el 7% tumores germinales y el 6 % un melanoma.[50]

En relación a la afectación adenopática hiliomediastínica, hay que tener en cuenta la diferente infiltración local y diseminación de las metástasis pulmonares entre los diferentes subtipos histológicos del tumor. Cuando se realiza disección ganglionar sistemática, los sarcomas tienen las tasas más bajas de afectación ganglionar hiliomediastínica (10%), mientras que los tumores epiteliales como el carcinoma de mama, el carcinoma colorrectal, y el carcinoma renal presentan las tasas más altas, llegando a ser del 20 y 30% respectivamente.[51]

1.5.- CLÍNICA DE LAS METÁSTASIS PULMONARES

Las M1 pulmonares generalmente son asintomáticas y se detectan en controles radiológicos sucesivos en pacientes previa o sincrónicamente diagnosticados de un tumor primario. Entre el 5 y el 10% de los pacientes con M1 pulmonares puede presentar clínica respiratoria, la cual dependerá del tamaño, el número y sobre todo de la localización de dichas metástasis.

Si existe afectación tumoral endobronquial, que es más frecuente en tumores de origen epitelial, los pacientes pueden presentar tos, hemoptisis y/o insuficiencia respiratoria debido a una atelectasia importante o neumonitis obstructiva cuando el crecimiento tumoral es importante y obstructivo. Cuando las M1 pulmonares son periféricas, múltiples y subpleurales, como se da frecuentemente en los sarcomas, pueden producir neumotórax, pudiendo presentarse de forma reiterativa y presentando dolor torácico en casos de afectación de la pleura parietal.[44]

En aquellos casos avanzados donde existan multitud de nódulos pulmonares bilaterales o linfangitis carcinomatosa, la clínica predominante acostumbra a ser la presencia de disnea.

1.6.-DIAGNÓSTICO DE LAS METÁSTASIS PULMONARES

Toda nueva lesión pulmonar en paciente tratado previamente de neoplasias extrapulmonares puede ser de naturaleza benigna o maligna, tanto metastásica como primaria pulmonar. Ya en 1968 Adkins et al. confirmaron que la aparición de nuevas lesiones pulmonares en estos pacientes correspondían en un 46% a lesiones metastásicas, en un 32% a neoplasias pulmonares y en un 18% a lesiones benignas.[52]

1.6.1.-DIAGNÓSTICO RADIOLÓGICO

Las metástasis pulmonares generalmente no tienen ningún patrón radiológico específico y pueden verse como lesiones únicas o múltiples, con bordes bien o mal definidos, con patrón miliar o masas de gran tamaño.[53]

Actualmente, la radiografía simple de tórax aún se utiliza en muchos centros como método de screening debido a su bajo coste, simplicidad técnica y

accesibilidad, además de proporcionar importante información.[54] Los defensores de la radiografía simple de tórax se basan en una especificidad similar a la del escáner para nódulos mayores de 0,5-10 mm, y al dudoso valor diagnóstico de la detección de micronódulos (menores de 5 mm) de los escáneres más sensibles como el helicoidal.[55]

La tomografía axial computerizada (TAC) a día de hoy es la prueba de imagen más utilizada para el diagnóstico de lesiones metastásicas pulmonares en el seguimiento de neoplasias extratorácicas. La sensibilidad de la TAC es tamaño-dependiente; así para nódulos mayores de 1 cm la sensibilidad es del 100 %, siendo del 68% para nódulos de entre 6 y 10 mm y del 62% para nódulos menores de 6 mm.[56] Gracias a la TAC de alta resolución (TACAR) y TAC helicoidal se pueden detectar lesiones de hasta de 2-3 mm. Se estima que estas técnicas radiológicas pueden llegar a detectar hasta un 25% más de nódulos que la TAC convencional, aunque ello conlleve una disminución importante de la especificidad. [57]

Actualmente la técnica más recomendada para la detección de lesiones pulmonares sugestivas de metástasis pulmonares es la TAC helicoidal con cortes de 3 y 5 mm.

En resumen, la TAC es la prueba más precisa con vistas a plantear la resección de las lesiones metastásicas pulmonares gracias a las modernas técnicas de TAC a bajas dosis de radiación. Así pues, la radiografía convencional ha sido desplazada como principal método de cribado.[58]

El uso de la tomografía mediante emisión de positrones (PET) marcados con fluoro-desoxiglucosa ha ido aumentando en los últimos 15 años, hasta hacerse prácticamente imprescindible en todos los estudios de extensión en los pacientes con cáncer. En estudios retrospectivos, esta prueba detectó metástasis extratorácicas inesperadas en un 9-15%, con una tasa de falsos positivos del 8% . [59] En general, esta prueba se estima útil en un 89% de los casos, siendo del 78% en nódulos pulmonares entre 8-10 mm. Tiene una tasa de falsos negativos casi del 100% para nódulos menores de 5 mm y del 46% para los que miden entre 6 y 10 mm. Por tanto, varía de forma importante la sensibilidad en cuanto al tamaño de los nódulos pulmonares, siendo la eficacia inferior al 50% cuando las lesiones metastásicas miden menos de 1 cm.[60]

La sensibilidad de la PET también depende de la estirpe del tumor primario, siendo inferior en tumores de bajo grado y en el caso de los sarcomas.[61] Así en la actualidad, solo se recomienda el uso de la PET como prueba complementaria previa a la cirugía de las metástasis pulmonares para descartar enfermedad extratorácica y evitar procedimientos no curativos innecesarios, y también para ayudar a valorar la posible afectación ganglionar hiliomediastínica.[62,63]

Finalmente, comentar que la resonancia magnética nuclear (RMN) no se usa de rutina y tiene un papel muy limitado en el diagnóstico inicial, así como la ecografía torácica, cuyo papel es más importante en patología pleural, ya que a nivel parenquimatoso, la interposición del aire pulmonar altera el retorno del eco y por tanto la nitidez de la imagen. Su indicación principal está en los caso en los que el paciente, por cualquier circunstancia como puede ser la alergia a los contrastes yodados, sea excluido de estas exploraciones. En cualquier caso, su eficacia es siempre inferior a la TAC y debe complementarse, siempre que sea posible, a la práctica de una PET antes de indicar una cirugía diagnóstica y/o terapéutica.

1.6.2.-DIAGNÓSTICO HISTOLÓGICO

La confirmación anatomopatológica (AP) de las lesiones pulmonares en los pacientes con sospecha radiológica de metástasis es fundamental para la planificación del tratamiento multidisciplinar. Sin embargo, en un porcentaje importante de los casos, por el tamaño y la localización de los nódulos, obtener un diagnóstico histológico no es posible.

La duda fundamental antes de planificar el tratamiento quirúrgico de un nódulo pulmonar en un paciente con historia de una neoplasia extratorácica, es saber si se trata de una metástasis pulmonar o una segunda neoplasia de localización pulmonar primaria. Esta situación es especialmente importante sobre todo en pacientes con factores de riesgo para presentar un carcinoma broncogénico (historia de tabaquismo). En menor medida, se ha de evaluar la posible estirpe benigna de estos tumores, con vistas a planificar el tipo de resección en unos y la opción de seguimiento en otros.

El diagnóstico diferencial entre una lesión metastásica y el carcinoma broncogénico puede resultar confuso en los estudios intraoperatorios,

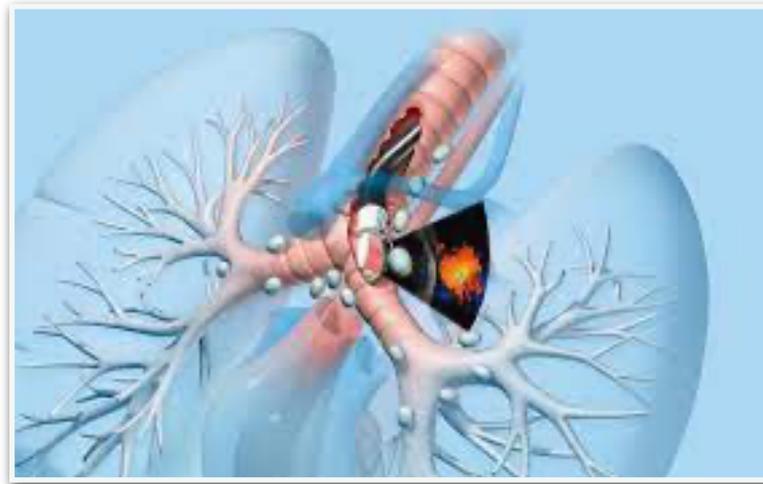


Figura 5: Exploración con ecobroncoscopio (EBUS) , identificación y biopsia/citología de adenopatías sospechosas.

especialmente si este se halla en estadios iniciales, y más aún, en el caso de neoplasias primarias con histología de carcinoma escamoso o adenocarcinomas. Así pues, esta difícil evaluación anatómo-patológica intraoperatoria puede llevar a resecciones inadecuadas: no oncológicas o insuficientes, en caso del cáncer de pulmón, o excesivas en el caso de metástasis pulmonares o lesiones benignas. El diagnóstico definitivo requerirá con frecuencia estudios anatómo-patológicos específicos mediante otras técnicas que requieren tiempo y basadas en biopsias diferidas en el tiempo.

La rentabilidad de las técnicas diagnósticas depende del tamaño y la localización de las metástasis pulmonares, siendo las punciones percutáneas más rentables en nódulos periféricos mayores de 1 cm y las técnicas endoscópicas en metástasis de localización central. Las punciones percutáneas pueden ser guiadas por TAC o ecografía, siendo más rentable la primera.[64]

El diagnóstico a través de examen citológico de esputo es bastante infrecuente, y en general solo es útil en casos con afectación importante de la vía aérea.[65]

Las técnicas endoscópicas incluyen la biopsia transbronquial guiada o no por radiología, la ecobroncoscopia ultrasónica o EBUS (Figura 5), el aspirado y cepillado bronquial, y el lavado broncoalveolar.[66] Se han realizado estudios sobre la utilidad del EBUS en el diagnóstico de las metástasis ganglionares mediastínicas, hallando unos valores de exactitud diagnóstica que llegan al 90% con una sensibilidad y valor

predictivo negativo del 86% y 75% respectivamente.[67] Por lo tanto ante la sospecha de afectación metastásica pulmonar y ganglionar, se puede obtener un diagnóstico histológico con técnicas menos invasivas.

1.7.- TRATAMIENTO DE LAS METÁSTASIS PULMONARES

1.7.1.-TRATAMIENTOS NO QUIRÚRGICOS DE LAS METÁSTASIS PULMONARES

1.7.1.1.-TRATAMIENTOS SISTÉMICOS: QUIMIOTERAPIA

El papel de la quimioterapia (QT) en el tratamiento de las metástasis pulmonares depende en gran medida de la histología y la localización del tumor primario, siendo por lo general de eficacia muy limitada como tratamiento único. En algunos casos, como en los tumores germinales, puede conseguir respuestas completas e incluso la curación. En el caso de los sarcomas de partes blandas, éstos son especialmente resistentes al tratamiento sistémico.

La combinación de un tratamiento quimioterápico con cirugía, ya sea antes o después de la metastasectomía, es, en la mayor parte de los casos, el esquema de tratamiento más usado. En la actualidad, no existe evidencia de mejores resultados con la QT neoadyuvante o de inducción con respecto a la QT adyuvante o de consolidación. Algunas de las ventajas de la QT neoadyuvante podrían ser: un menor aporte sanguíneo al tumor previo a la cirugía, reducción del tamaño tumoral con vistas a cirugía de rescate, y posibilidad de evaluación biológica de la respuesta para posteriormente completar el tratamiento con una QT adyuvante.[68]

Otros tratamientos sistémicos como la inmunoterapia, bien vía endovenosa o inhalada, indicados en el melanoma, en los carcinomas renal, de mama u ovárico, así como en el osteosarcoma, muestran escasa toxicidad y relativa eficacia, lo que convierte a los tratamientos inmunoterápicos en una alternativa muy esperanzadora para el futuro.[69]

Asimismo, comentar que el uso de la hormonoterapia en tumores con receptores específicos, como el caso de algunas variantes del carcinoma de mama, se asocia con una mejora de la supervivencia significativa.[70]

1.7.1.2.-TRATAMIENTOS LOCALES: RADIOTERAPIA, RADIOFRECUENCIA Y RADIOCIRUGÍA

La radioterapia (RT) convencional, tiene un papel muy limitado en el tratamiento de las metástasis pulmonares quedando, por lo general, relegada al tratamiento paliativo de síntomas locales o como terapia adyuvante en casos de márgenes afectos.

La ablación por radiofrecuencia se basa en la citólisis que genera el calor. Puede estar indicada en casos de número limitado de metástasis pulmonares (generalmente menos de 3), que no tengan gran tamaño (menos de 5 cm) y localizadas en los 2/3 externos del parénquima pulmonar, en aquellos casos que no esté indicada la resección quirúrgica por criterios de inoperabilidad, ya sea por morbilidad importante asociada o por una escasa reserva funcional respiratoria.[71] Hasta la actualidad, algunos estudios comunican buenos resultados (87% de SV al año y 57% a los 5 años en MP de origen colorrectal [72]), con una tasa baja de complicaciones, aunque hay series que describen neumotórax en el 43 % de los casos.[73] La ablación puede realizarse mediante intervención quirúrgica abierta, toracoscópica o de manera percutánea guiada por TAC.

La RT estereotáxica o radiocirugía es una técnica que permite la administración de altas dosis de radiación concentrada en áreas pequeñas, evitando dosis tóxicas en los tejidos adyacentes (Figura 6). Existen estudios, con un seguimiento de dos años, que describen un buen control local en el 87% de los casos, con una supervivencia a los 5 años del 42% y una media de supervivencia de 26 meses, siendo estos resultados muy similares a los conseguidos mediante tratamiento quirúrgico[74] lo que la convierte en una alternativa para pacientes no candidatos a tratamiento quirúrgico por alto riesgo.



Figura 6: Equipo de radioterapia estereotáctica usado para el tratamiento de metástasis pulmonares.

1.7.2.-TRATAMIENTO QUIRÚRGICO DE LAS METÁSTASIS PULMONARES

La selección de los pacientes candidatos a una metastasectomía pulmonar requiere una evaluación previa por un EMD, ya que hasta el momento la base del tratamiento de las metástasis pulmonares es la quimioterapia sistémica, reservándose la cirugía para la enfermedad neoplásica macroscópica residual. Aún así, todos los pacientes con metástasis pulmonares deben ser evaluado por un EMD para decidir caso a caso qué pacientes afectados de MP de sarcoma puede beneficiarse de de una cirugía de resección de las mismas.[75]

Desde la anteriormente mencionada publicación de Alexander y Haight [8], poco han cambiado los criterios de selección de pacientes: a) tumor primario controlado o controlable, b) no evidencia de metástasis extrapulmonares y c) tolerancia funcional a la resección prevista.

Sin embargo, estos criterios son dinámicos y cada paciente candidato ha de evaluarse de forma individual, tal como hemos comentado, por un EMD.

En la siguiente tabla (Tabla 20) se muestran los criterios de selección actualizados.
[76]

Criterios para la resección completa de metástasis pulmonares.
1. Nódulos pulmonares compatibles con metástasis.
2. No contraindicaciones médicas y adecuada reserva funcional respiratoria.
3. Tumor primario controlado o controlable.
4. Evidencia radiológica de que todas las metástasis puedan ser reseçadas.
5. No enfermedad extratorácica*
6. Ausencia de mejores opciones terapéuticas
Otras indicaciones de resección parcial o completa de metástasis pulmonares.
1. Establecer un diagnóstico.
2. Descartar enfermedad residual postquimioterapia.
3. Obtención de tejido para la determinación de marcadores tumorales o estudios de inmunohistoquímica.
4. Disminución de la masa tumoral.
5. Metástasis pulmonares sintomáticas: hemoptisis, neumotórax.

* *Excepción: metástasis pulmonares y hepáticas de carcinoma colorrectal que cumplan con el resto de criterios.*

Tabla 20: Criterios de selección de pacientes para resección de metástasis. [76]

Así pues, el EMD al evaluar los pacientes candidatos a una resección quirúrgica pulmonar por metástasis, deberá valorar las posibilidades de una resección quirúrgica completa y segura, así como si el paciente cumple los criterios de operabilidad.

◆ Resecabilidad:

En cirugía oncológica se entiende por resecabilidad la posibilidad de extirpación de todo el tejido tumoral existente con márgenes libres y suficientes.[77]

Los criterios de selección en base a la resecabilidad de unas metástasis pulmonares de sarcoma son los siguientes:

a) *Tumor primario controlado o controlable:*

En el caso de las metástasis pulmonares metacrónicas de un sarcoma, previa a la resección de las metástasis, la tumoración primaria debe ser extirpada con márgenes libres y descartar la recidiva. En aquellos casos en que en el sarcoma primario esté indicado un tratamiento no quirúrgico de primera línea con intención radical, habrá que validar la remisión completa del tumor primario previamente antes del tratamiento de las metástasis. Se recomienda por tanto la realización de TAC o RM de la zona de lecho del tumor primitivo.[78]

En pacientes con M1 pulmonares sincrónicas, generalmente se realiza inicialmente el tratamiento de tumor primario, asociado generalmente a un tratamiento quimio o inmunoterápico sistémico. Posteriormente el EMD hace una reevaluación del caso e indica o no la metastasectomía con la finalidad de dejar al paciente libre de la enfermedad metastásica. En ocasiones excepcionales, con tumores primarios fácilmente resecables, las M1 pulmonares sincrónicas, se pueden extirpar de forma sincrónica durante el tratamiento quirúrgico de la neoplasia primaria.

b) Ausencia de metástasis extrapulmonares:

En el contexto de la enfermedad metastásica, debemos determinar si las M1 pulmonares que presenta el paciente son aisladas y únicas, y descartar la presencia de enfermedad metastásica extrapulmonar. Así, todos los pacientes deben ser sometidos a un estudio de extensión ya que solo este grupo de pacientes podrá beneficiarse de la metastasectomía pulmonar, teniendo la PET en este sentido, un papel cada vez más importante.[60]

c) Previsión de resección de todas las metástasis pulmonares con márgenes suficientes:

Una condición indispensable para que pueda llevarse a cabo la metastasectomía pulmonar es que sea factible la resección de todas las lesiones con márgenes adecuados, ya que la cirugía incompleta no aporta beneficios en términos de supervivencia.[79]

En consecuencia, esta resecabilidad debe estimarse preoperatoriamente mediante las pruebas de imagen y valorada posteriormente en un EMD. En general, cuando el número de metástasis pulmonares es elevado y la resecabilidad dudosa se propone seguimiento durante un tiempo prudencial, indicándose la resección

quirúrgica siempre y cuando el número de las metástasis permanece estable y se no se observe crecimiento de las lesiones.

Mención aparte merece el papel de la afectación ganglionar mediastínica previa a la resección de las metástasis pulmonares. Se entiende que si uno de los criterios de selección de los pacientes es la ausencia de metástasis extratorácicas, deberemos saber previamente si existe una afectación ganglionar hiliomediastínica. Esta situación suele plantear dudas de si las exploraciones radiológicas previas a la cirugía son suficientes para detectar enfermedad extratorácica.

En un estudio publicado por Seebacher en 2015 se analiza la cantidad de afectación ganglionar no esperada en pacientes con metástasis pulmonares. Todos los pacientes tienen previamente TC y PET. En el estudio en base a una serie de 209 pacientes, los autores encuentran casi un 17% de pacientes con afectación ganglionar preoperatoriamente insospechada mediante los estudios de imagen habituales. En caso de histología de sarcomas de tumor primario llegan a valores superiores al 18%, casos de carcinomas epiteliales al 35% .[80]

En 2007 Menon et al. analizaron el valor de la mediastinoscopia previa a la cirugía de las metástasis pulmonares hallando un 10% de pacientes con adenopatías mediastínicas infiltradas por tumor.[81] En nuestro país, una revisión realizada por García-Yuste et al. en 2010 concluye que la afectación ganglionar mediastínica en las metástasis pulmonares es un factor pronóstico y en su estudio se concluye que la la mediastinoscopia es el método preoperatorio que aporta con mayor exactitud el conocimiento preoperatorio de la existencia de afectación ganglionar de las metastásis pulmonares.[82]

◆ Operabilidad:

Se entiende por operabilidad a las condiciones individuales del paciente candidato a un procedimiento quirúrgico, calculadas para estimar el riesgo de morbimortalidad, de manera que sobrepasado cierto grado de probabilidad de estas, debería desestimarse dicho procedimiento y proponer un tratamiento alternativo.

En la cirugía de resección de metástasis pulmonares, la disminución de la función respiratoria que conlleva la extirpación de parte del parénquima pulmonar ha

de estimarse de forma preoperatoria. Los valores de FEV1 y DLCO, al igual que ocurre en el estudio del carcinoma broncogénico, son las piezas fundamentales de información en la evaluación de los pacientes para la resección de metástasis pulmonares. Aquellos pacientes con un FEV1 y una DLCO postoperatorio predicho (PPO) > 60% podrán ser propuestos para la cirugía. Un porcentaje entre el 30 y el 60% para cualquiera de los valores anteriormente comentados supone un riesgo adicional, por lo que en estos pacientes debe practicarse un test de la marcha de 6 minutos o un climbing test (test de subir tres pisos de escaleras). Finalmente, cuando la FEV1 o DLCO PPO es < 30%, los pacientes deben ser sometidos a un estudio mediante una prueba de esfuerzo cardiopulmonar formal, con medición del consumo máximo de oxígeno para determinar si se puede realizar una resección pulmonar y la extensión de la misma.[83]

Cuando la resección pulmonar prevista es anatómica (neumonectomía, lobectomía o segmentectomía), resulta sencillo estimar la disminución de la reserva funcional debida a la resección, restando los segmentos a resecar al total. Sin embargo, cuando las resecciones pulmonares consisten en una o múltiples cuñas o son resecciones atípicas, que son las más comúnmente empleadas en las metastasectomías por enfermedad metastásica pulmonar de sarcomas, resulta más complejo este cálculo. Si bien la pérdida de capacidad funcional respiratoria es mucho menor, por lo que por algunos son llamadas también “resecciones económicas” o de preservación de parénquima, no deja de que en estos pacientes deban realizarse las mismas exploraciones pulmonares funcionales que en los pacientes sometidos a resecciones pulmonares mayores.

A continuación expresamos el algoritmo de actuación presentado por Phillips y Hasson, en 2019, para la valoración preoperatoria de las M1 pulmonares (Figura 7) de forma que se puedan seleccionar correctamente los pacientes candidatos a la cirugía de metástasis pulmonares, especialmente de un sarcoma como tumor primario.

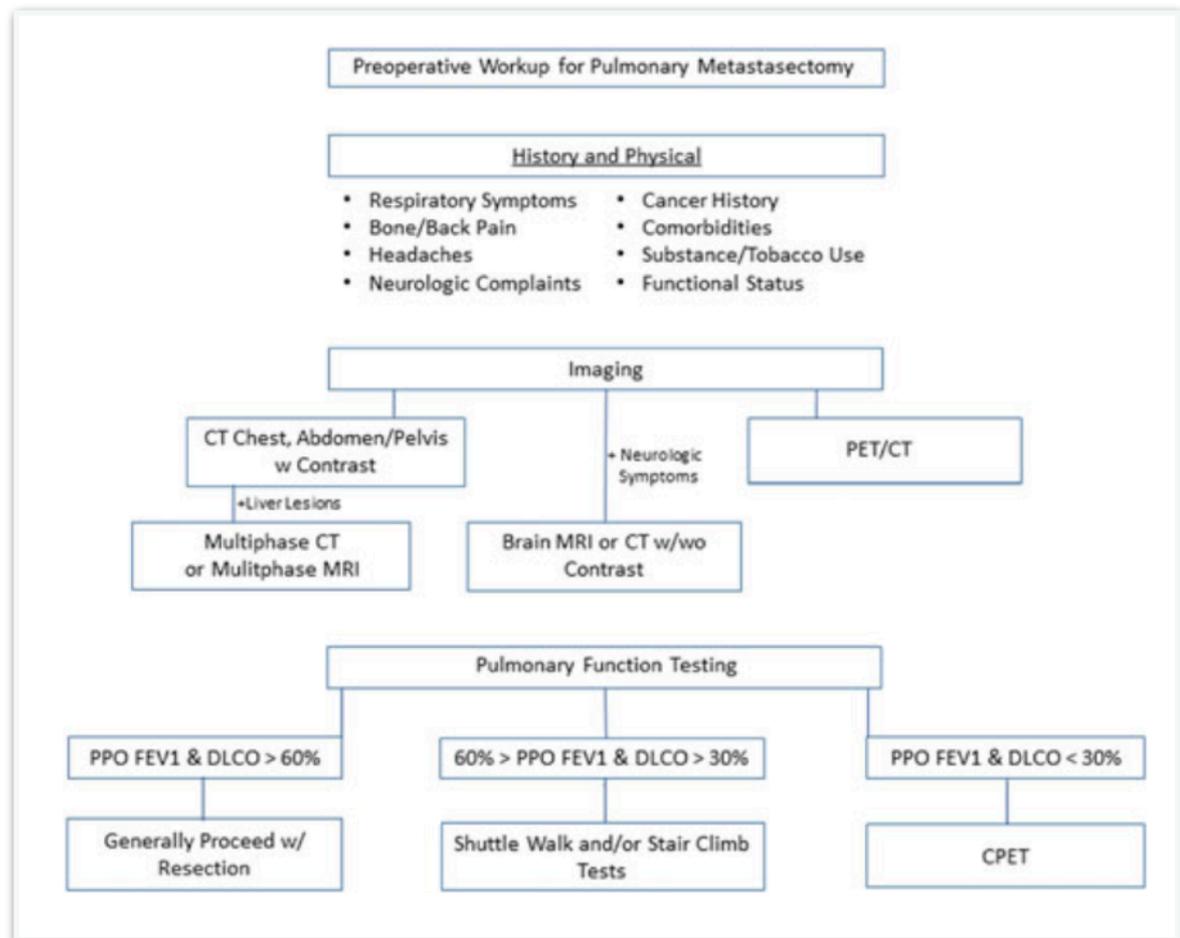


Figura 7: Estudio preoperatorio propuesto para un paciente considerado para metastasectomía pulmonar (CPET: prueba de esfuerzo cardiopulmonar; DLCO: capacidad difusora de monóxido de carbono; FEV1: volumen espiratorio forzado en 1 segundo; PPO: posoperatorio previsto)[83].

1.7.2.1.-Vías de abordaje quirúrgicas.

Se entienden por vías de abordaje como las técnicas quirúrgicas empleadas para acceder a la parte del organismo que se ha de intervenir, con el fin de conseguir el objetivo previsto, bien sea diagnóstico o terapéutico. En cirugía oncológica en general y en la de las metástasis pulmonares en particular, la vía de abordaje (VA) por la que se opte debe asegurar exéresis completa R0 de las metástasis pulmonares con la menor morbilidad posible, constituye el principal factor pronóstico en cuanto a supervivencia.[49]

El abordaje quirúrgico de la enfermedad metastásica pulmonar depende de diferentes factores, como la localización, extensión y número de lesiones, la

situación clínica del paciente y si la enfermedad está limitada inicialmente a un hemitórax o es bilateral de inicio, y es la elección de la VA, el punto de mayor controversia.

Las vías de abordaje abiertas, son aquellas que permiten un acceso amplio a uno o ambos hemitórax con la posibilidad de explorar mediante la palpación manual el parénquima pulmonar completo, es decir, que por la incisión quirúrgica ha de poder introducirse en el tórax, al menos, una mano del cirujano. Todas ellas son válidas y el uso de uno u otro tipo está basado más en preferencias personales y de los equipos, que en una evidencia científica. Como vías de abordaje abiertas podemos nombrar la toracotomía en todas sus versiones (posterolateral, lateral, anterior, axilar, amiotómica), la esternotomía media y el clamshell.

Las vías de abordaje cerradas o toracoscopia VATS (Video-Assisted Thoracic Surgery) pueden ser multiportales (2, 3 o 4 puertos) o uniportal VATS (un solo puerto). Las principales ventajas de las técnicas VATS son la rápida recuperación del paciente al ser una técnica mínimamente invasiva, acortando la estancia hospitalaria y mejorando la calidad de vida postoperatoria (Tabla 21). Su principal inconveniente es la imposibilidad de explorar manualmente todo el pulmón, convirtiéndose en una cirugía dirigida según los hallazgos de las pruebas de imagen preoperatorias, y consecuentemente en muchas ocasiones incompleta.

	Ventajas	Inconvenientes
Toracotomía.	Abordaje estándar. Excelente exposición de todo el hemitórax.	Abordaje unilateral. Secuelas dolorosas. Repercusión funcional.
Esternotomía media.	Acceso bilateral simultáneo. Dolor intermedio. Poca repercusión funcional.	Difícil exposición de segmentos posteriores.
Clam-shell.	Acceso bilateral secuencial. Buena palpación pulmonar total.	Incisión amplia. Ligadura arterias mamarias. Secuelas dolorosas.
Videotoracoscopia o VATS.	Menor morbilidad. Buena visualización pleura visceral y parietal. Menos adherencias para futuras remetalectomías.	No permite la palpación para localización de nódulos pequeños intrapulmonares.

Tabla 21: Ventajas e inconvenientes de las técnicas abiertas respecto a la VATS.

Actualmente, se han iniciando los programas de cirugía robótica torácica en la mayoría centros europeos. Debido a que la cirugía robótica aumenta mucho el coste de la cirugía, no se utiliza de forma estándar para el tratamiento quirúrgico de

la resección de las metástasis pulmonares. Faltan más estudios de coste-beneficio para poder sacar conclusiones e instaurar el tratamiento quirúrgico robótico de primera elección.[84]

En el año 2007 se publicó un importante trabajo titulado “*Difficult decisions in thoracic surgery: an evidence-based approach*”; en dos de sus capítulos se tratan varias cuestiones relacionadas con el abordaje quirúrgico para la realización de la metastasectomía pulmonar y la evidencia científica existente.[85,86] Las recomendaciones del trabajo se hicieron en base al Sistema de Clasificación de la Evidencia propuesto por la Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). A cada estudio citado con respecto a su recomendación se le asigna un nivel de evidencia, siendo 1 ++ una revisión de alta calidad de ensayos controlados aleatorios y 4 una opinión de expertos. A los estudios de casos y controles se les asigna generalmente el nivel 2, con 2+ dado a los estudios con probabilidad de relación causal. En general, las recomendaciones se califican de la A a la D, y una calificación A se apoya en ensayos controlados aleatorios. Las recomendaciones de grado B sugieren coherencia en la literatura.[87]

Las preguntas abordadas, con la recomendación correspondiente, fueron las siguientes:

a) *¿La resección de M1 pulmonares prolonga la supervivencia en pacientes seleccionados?*

Recomendación: La metastasectomía pulmonar prolonga la supervivencia del paciente en pacientes seleccionados (nivel de evidencia 2+ a 3; grado de recomendación C).

b) *¿La toracotomía abierta permite una identificación y escisión más completas?*

Recomendación: En comparación con la toracoscopía, un abordaje abierto con palpación manual permite la identificación de nódulos adicionales en el 20% de los pacientes y permite una resección más completa de M1 malignas (nivel de evidencia 2+ a 3; grado de recomendación C).

c) *¿Es la resección completa de la M1 pulmonar un fuerte predictor de supervivencia?*

Recomendación: Aunque la “resección incompleta” es un predictor de fracaso terapéutico, la definición de resección incompleta no equivale a una enfermedad radiológicamente indetectable que podría persistir después de una resección con VATS. Ningún ensayo prospectivo o serie de casos respalda la afirmación de que tal enfermedad oculta predice de manera confiable el fracaso terapéutico (nivel de evidencia 2+ a 3; grado de recomendación C).

d) *¿Ofrece el abordaje abierto una mayor probabilidad de curación que el abordaje toracoscópico?*

Recomendación: No hay pruebas sólidas que apoyen la afirmación de que un abordaje abierto en una M1 pulmonar solitaria proporcionará resultados clínicos superiores en comparación con un abordaje VATS con respecto a la supervivencia a largo plazo (nivel de evidencia 3; grado de recomendación C).

e) *¿Debe el enfoque abierto en la resección de M1 pulmonares ser el procedimiento gold standard?*

Recomendación: El hecho de que un abordaje abierto para la resección de M1 pulmonares proporcione una ventaja de supervivencia sobre un abordaje mínimamente invasivo está respaldado principalmente por la opinión de expertos (nivel de evidencia 4; grado de recomendación D). Sin embargo, la pequeña cantidad de literatura disponible sugiere equivalencia, y cualquiera de los enfoques parecería apropiado para la resección de M1 pulmonares solitarias.

f) *¿Se debe explorar el pulmón contralateral en un paciente con M1 pulmonares detectadas sólo unilateralmente?*

Recomendación: La ausencia de datos que demuestren una mejor supervivencia después de la palpación pulmonar de rutina sin enfermedad contralateral identificada radiológicamente justifica un abordaje unilateral de los nódulos pulmonares detectados unilateralmente (nivel de evidencia 2 ++ a 3; grado de recomendación B).

1.7.2.2.-Tipo de resección pulmonar.

Históricamente, las metastasectomías pulmonares se han realizado mediante la técnica de Perelman (Figura 8), o más comúnmente una resección pulmonar en cuña o segmentectomía atípica utilizando máquinas endocortadoras lineales, con la idea de preservar al máximo el volumen pulmonar tras la metastasectomía pulmonar.

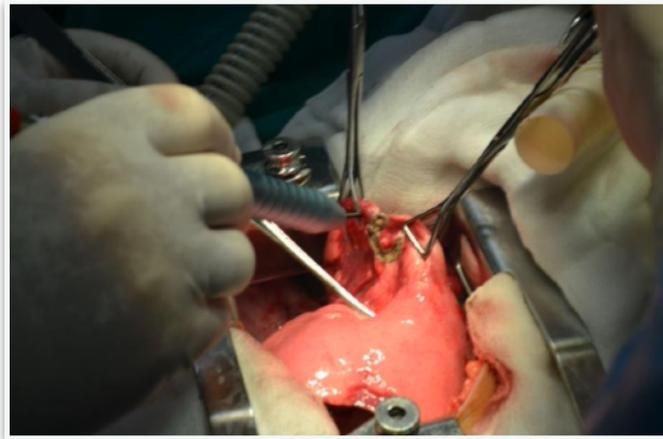


Figura 8: Imagen de resección de metástasis tipo Perelman por toracotomía.

En la mayoría de las ocasiones, las M1 tienden a situarse en la periferia pulmonar, apareciendo como múltiples nódulos, y en ocasiones de forma bilateral. Esta particularidad, junto a la probable futura nueva aparición de una recidiva pulmonar que plantee la posibilidad de una nueva metastasectomía pulmonar, ha consolidado esta resección pulmonar limitada (segmentectomía atípica o en cuña (Figura 9)) como el “*gold standard*” en la metastasectomía pulmonar.[88]

Sin embargo, algunos estudios han descrito una tasa de recurrencia local más alta en el margen quirúrgico de las M1 resecadas por este método. Especialmente, ello sucede en algún tipo histológico concreto, como en las metástasis de carcinoma colorrectal, en comparación con otras neoplasias malignas [89]. Para disminuir el riesgo de recurrencia del margen, algunos autores recomiendan que las resecciones en cuña deben realizarse con al menos un margen de 10 mm de pulmón sano.[90]

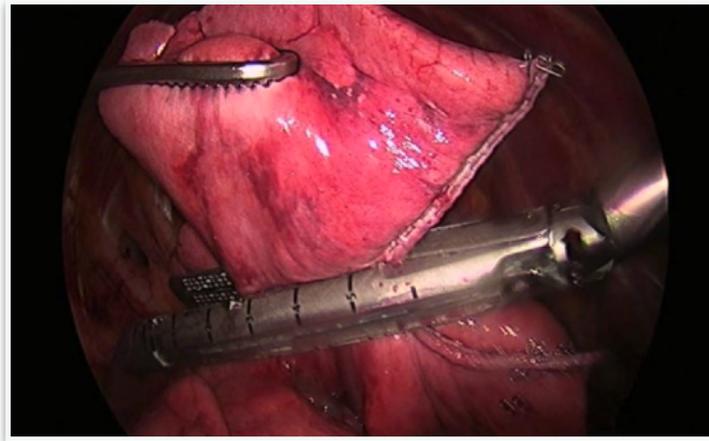


Figura 9: Resección en cuña con endograpadora vía VATS con margen de seguridad >1 cm.

Las resecciones pulmonares anatómicas (Figura 10) se utilizan con menos frecuencia que las resecciones en cuña. Están indicadas fundamentalmente en los casos en que las lesiones no se pueden extirpar con criterios de radicalidad oncológica R0 mediante una resección en cuña, o cuando las lesiones son centrales y/o no son susceptibles de resección de este tipo.[91,92]

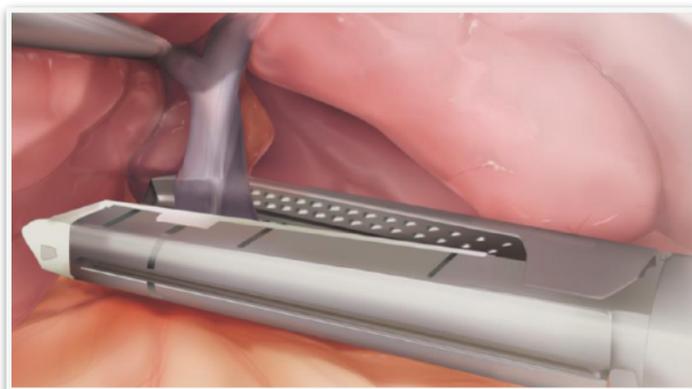


Figura 10: Sutura con endograpadora de vena segmentaria durante una segmentectomía anatómica.

1.7.2.3.-Papel de la linfadenectomía en la resección de metástasis pulmonares

La linfadenectomía hiliomediastínica es una técnica ampliamente aceptada en el tratamiento quirúrgico del carcinoma broncogénico y la gran mayoría de los cirujanos torácicos la llevan a cabo de forma rutinaria durante las resecciones pulmonares motivadas por este tumor. Sin embargo, en las metastasectomías, su papel pronóstico aún no está definido, debido, en gran parte, a que no se lleva a cabo de forma sistemática. En el estudio citado del Registro Internacional de Metástasis Pulmonares, se informó de que tan solo en el 4,6% de las metastasectomías se llevó a cabo alguna forma de linfadenectomía hiliomediastínica, variando de la disección ganglionar mediastínica al muestreo ganglionar.[50]

Asimismo, un estudio del Pulmonary Metastasectomy Working Group, de la European Society of Thoracic Surgeons, afirma que un 67,8% de los cirujanos torácicos nunca, o en raras ocasiones, realizan mediastinoscopia previa a la cirugía, y un 32,2% no realizan linfadenectomía mediastínica sistemática ni muestreo ganglionar durante la cirugía de metástasis pulmonares.[93]

En los últimos 15 años son varios los artículos que hacen referencia a la importancia como factor pronóstico la afectación linfática hilar o mediastínica en el campo de las metástasis pulmonares. Es por este motivo por el cual, aunque de forma paulatina, la afectación ganglionar en la enfermedad metastásica pulmonar es cada vez más tenida en cuenta.[94,51] Su incidencia, en las series publicadas, depende fundamentalmente de la radicalidad de la linfadenectomía realizada y de los tipos histológicos incluidos, siendo más frecuente en carcinomas (mama, colorrectal y renal), melanoma y tumores germinales, e infrecuente en el caso de los sarcomas. La mayoría de las series coinciden en una incidencia para los carcinomas del 15 al 30% con una reducción de la SV del 30 al 60%.[95]

El conocimiento preoperatorio de la existencia de la afectación ganglionar hilar y/o mediastínica, en base a los hallazgos de la PET y las técnicas estándar de exploración mediastínica, puede permitir una mejor estrategia en manejo terapéutico de cada paciente, pudiendo considerar por un lado la indicación de una QT neoadyuvante, y por otro, la necesidad de resecciones anatómicas y linfadenectomía sistemática.[96]

Algunos autores desaconsejan realizar metastasectomía con intención curativa a los pacientes con afectación ganglionar.[82] Aunque aún se desconoce el efecto que la linfadenectomía puede aportar sobre la supervivencia en caso de afectación ganglionar, cada vez son más los cirujanos que la recomiendan, en un intento de mejorar la estadificación y valoración pronóstica de cada paciente, y así contemplar o no la necesidad de terapia adyuvante.[97]

1.8.-FACTORES PRONÓSTICO DE LA RESECCIÓN DE LAS METÁSTASIS PULMONARES

Existe una elevada variabilidad en términos de supervivencia tras la metastasectomía pulmonar. Esta variabilidad está determinada por múltiples factores, algunos comunes a todas las histologías o generales y otros específicos de cada tumor primario. Sin embargo, ante la ausencia de estudios prospectivos randomizados, los grados de evidencia actuales se basan en estudios retrospectivos de series de casos, por lo que resulta comprometedor hacer recomendaciones claras en cuanto al manejo más adecuado y la determinación de los factores pronóstico de las metástasis pulmonares.[98]

Después de los trabajos de Pastorino et al, en el Registro Internacional de Metástasis Pulmonares se establecieron tres factores pronóstico generales, permitiendo establecer cuatro grupos pronósticos en base a estos (Figuras 11 y 12). Estos factores no son otros que la resecabilidad, el intervalo libre de enfermedad y el hecho de que las metástasis pulmonares sean únicas o múltiples. Además señalaban la histología del primario y el número de órganos diana como factores a tener en cuenta.

Group I: Resectable, no risk factors (DFI \geq 36 months, and single metastasis)
 Group II: Resectable, one risk factor (DFI < 36 months or multiple metastases)
 Group III: Resectable, two risk factors (DFI < 36 months and multiple metastases)
 Group IV: Unresectable

Figura 11: División en grupos según resecabilidad y factores de riesgo [50].

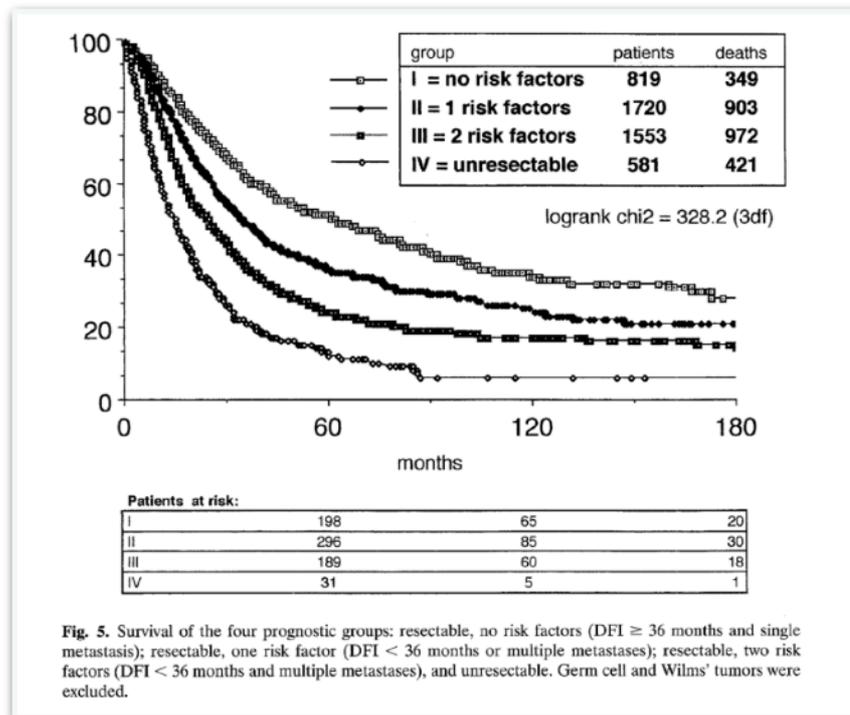


Figura 12: Supervivencia según el grupo al que pertenecen.[50]

- **Resecabilidad .-**

La resección completa (R0) de todas las metástasis pulmonares es el factor pronóstico independiente más importante en cuanto a supervivencia. La resección microscópicamente incompleta puede mostrar un ligero aumento de la supervivencia al disminuir la carga tumoral. No obstante, la resección incompleta (R1) con márgenes afectados no están en ningún caso recomendadas como una rutina, salvo en algunas excepciones en las que el objetivo sea simplemente una disminución de la carga tumoral.[98]

- **Intervalo libre de enfermedad (ILE).-**

Es el tiempo transcurrido entre el tratamiento del tumor primario y la detección de las metástasis. Un ILE corto traduce una mayor virulencia del tumor primario y un peor pronóstico, mientras que el ILE largo podría significar un comportamiento biológico más favorable con un mejor pronóstico.

A día de hoy no hay un punto de inflexión claro para el ILE que indique mejor o peor pronóstico, aunque la mayor parte de los estudios coinciden en que es más favorable a partir de los 12-36 meses [99]. No obstante, existen casos de metástasis pulmonares en pacientes con ILE prolongado (más de 10 años), por lo que el seguimiento a largo plazo de los pacientes oncológicos parece razonable.[100]

- **Número de metástasis pulmonares .-**

A día de hoy aún genera controversia el número de metástasis pulmonares resecaadas como factor pronóstico de supervivencia. No cabe duda de que cuántas más M1 mayor carga tumoral existe, y, por tanto, aumenta la probabilidad de realizar una resección incompleta, que sí es un factor de mal pronóstico probado. De manera que el número de metástasis y la resección incompleta pueden ir enlazados provocando un factor de confusión.[101]

La bilateralidad y el tamaño de las metástasis pulmonares no parecen afectar de forma importante al pronóstico “per se”, aunque también van ligados al aumento de probabilidad de resección incompleta.

- **Tiempo de duplicación tumoral (TDT)**

Hace referencia al tiempo de crecimiento de las metástasis. Su cálculo se basa en fórmulas matemáticas y a veces no es exacto debido a la heterogeneidad de crecimiento de las distintas metástasis de una misma estirpe histológica. El TDT puede indirectamente caracterizar el comportamiento biológico del tumor y por tanto influir en la supervivencia.[102]

• **Otros factores generales asociados a mal pronóstico .-**

Tanto la afectación ganglionar hiliomediastínica [51] como la afectación de la vía aérea [48], se asocian a un empeoramiento muy importante de la supervivencia, ya que ambos traducen una extensión local a nivel torácico, significando ello una diseminación importante y multifocal de la neoplasia primaria.

• **Factores pronóstico según la histología: Sarcoma de partes blandas y Osteosarcoma.-**

Los sarcomas de partes blandas constituyen un grupo heterogéneo de tumores mesenquimales o estromales no osificantes. Las recidivas locales son frecuentes y hasta un 20% de los pacientes desarrollarán metástasis pulmonares, lo que de una u otra forma se asocian a la supervivencia de estos pacientes. El 70% de las metástasis serán metacrónicas y de estas, el 80% debutarán en los dos primeros años tras el diagnóstico del tumor primario. Desde el punto de vista histológico y a partir de datos de prevalencia de metástasis, los subtipos que más frecuentemente presentan enfermedad metastásica pulmonar son el antiguo histiocitoma fibroso maligno (23%), el sarcoma sinovial (19%) y el leiomiomasarcoma (15%).[103]

La incidencia de metástasis pulmonares se ha relacionado con el grado de agresividad histológica, siendo entre un 40-60% en los sarcomas de alto grado o indiferenciados, y únicamente un 5% en los sarcomas de bajo grado o bien diferenciados.[104]

Las M1 pulmonares en los pacientes afectos de un sarcomas suelen ser múltiples, bilaterales y periféricas y constituyen el grupo histológico con mayor discordancia entre nódulos esperados (detectados en la TAC preoperatoria) y metástasis encontradas en la cirugía, por lo que hasta la actualidad se ha recomendado el abordaje por vía abierta para la resección mediante metastasectomías en la enfermedad metastásica pulmonar de sarcomas.[105, 106]

En relación al sarcoma como tumor metastásico pulmonar, existen múltiples factores particulares que influyen de forma negativa en la supervivencia de los

pacientes. Así, la edad superior a 50 años, subtipos histopatológicos como el leiomioma y el neurofibrosarcoma, un ILE inferior a 12 meses, la presencia de 4 o más metástasis pulmonares detectables por estudios de imagen, y tiempo de duplicación tumoral inferior a 20 días constituyen factores negativos en relación a su supervivencia y necesarios al valorar en EMD la necesidad y beneficio de su exéresis quirúrgica, considerando que el factor positivo más determinante es una cirugía radical R0.

La recidiva limitada al tórax no es infrecuente, lo que en ocasiones plantea una nueva resección quirúrgica. La re-metastastomía está indicada siempre que ésta sea factible mediante una extirpación completa de las nuevas M1 pulmonares. Cuando la cirugía es factible, la supervivencia de los pacientes es similar a la de los pacientes operados de metástasis pulmonares solo una vez.[107]

Los osteosarcomas, típicos en la edad pediátrica y adultos jóvenes, tienen el pulmón como órgano diana para desarrollar metástasis. El 20% de los pacientes presentan M1 pulmonares en el momento del diagnóstico del tumor primario, y hasta un 80 % las desarrollarán en algún momento de la evolución, siendo más frecuente en los tres primeros años y siendo la principal causa de muerte. Al igual que los sarcomas de partes blandas, en el osteosarcoma las M1 pulmonares suelen ser múltiples, con tendencia a la bilateralidad, y guardan una mala correlación entre las pruebas de imagen y los hallazgos operatorios.[108] El estudio del Japanese Musculoskeletal Oncology Group study (2002), el pronóstico de los pacientes con osteosarcoma y metástasis pulmonares depende del momento en que aparecen dichas metástasis, siendo más favorable cuando aparecen una vez finalizado el tratamiento quirúrgico de la localización primaria y completado el tratamiento QT adyuvante.[109]

Según los actuales consensos, los factores pronóstico más importantes en el caso de las M1 pulmonares de osteosarcomas son una cirugía radical R0, una buena respuesta a la QT, el número de lesiones pulmonares y el ILE. La mayoría de las series coinciden en señalar el importante papel de las re-metastastomías siempre y cuando la recidiva está limitada al tórax, consiguiendo una supervivencia a 5 años del 30-40%, superponibles o muy discretamente inferiores a aquellos pacientes con un único episodio de metastastomía pulmonar.[110]

JUSTIFICACIÓN

2.- JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

En general y a partir de los estudios realizados en los últimos años [44, 89, 92], se sabe que la resección quirúrgica oncológica radical R0 de metástasis pulmonares secundarias a un sarcoma, puede mejorar la supervivencia a largo plazo de estos pacientes. No obstante, en la actualidad no existen guías clínicas ni consensos que definan, mediante estudios prospectivos comparativos, cuales son los pacientes que pueden beneficiarse de esta radicalidad quirúrgica, asociada o no a un tratamiento oncológico sistémico, comparativamente a los pacientes sometidos exclusivamente a un tratamiento sistémico o a una simple observación médica. En cualquier caso ha de tenerse en cuenta el coste/beneficio de esta cirugía en relación a las complicaciones y mortalidad causadas por cada una de las opciones comentadas.

La puesta en marcha de nuestro estudio surge de la necesidad de determinar los factores de riesgo a tener en cuenta en el momento de establecer una indicación quirúrgica para erradicar las metástasis pulmonares de un sarcoma, y cuales son los que ofrecen un mejor pronóstico en relación a la supervivencia de estos pacientes. Al mismo tiempo, nuestro objetivo se centra analizar la importancia de algún factor pronóstico específico como pueden ser el subtipo histológico del sarcoma, la afectación ganglionar, y la eficacia terapéutica según el tipo de intervención quirúrgica prevista. En base a estos conocimientos, el estudio pretende poder crear las bases de un protocolo/guía de tratamiento de las metástasis pulmonares de sarcomas útil para la toma de decisiones en el contexto de un equipo multidisciplinar de expertos en el diagnóstico y tratamiento de los sarcomas.

Una vez revisado el tema, las preguntas sin clara respuesta que justificaron el presente estudio observacional han sido:

a) ¿Podemos definir cuáles son los factores pronóstico, en relación a la supervivencia libre de enfermedad y a la supervivencia global, para indicar de forma adecuada y eficiente una cirugía en aquellos pacientes afectos de metástasis pulmonares de sarcoma?

- b) No todos los pacientes inicialmente pueden beneficiarse de ésta cirugía, frente a otros que sí, y por tanto ¿Se debe indicar en todos los pacientes, o por el contrario, deben establecerse una claras limitaciones y en base a qué criterios?
- c) ¿La diseminación metastásica ganglionar mediastínica implica peor pronóstico?
- d) Teniendo en cuenta una posible afectación adenopática ¿Es necesaria en todos los casos una estadificación tumoral previa a la indicación de la resección de unas metástasis pulmonares de sarcoma?
- e) ¿En relación a la presencia de metástasis pulmonares, los pacientes cuyo tumor primario es un osteosarcoma tienen mejor supervivencia que los afectados de un sarcoma de parte blandas? Y si ello es así, ¿podemos clarificar cuáles son las causas?

HIPÓTESIS

3.- HIPÓTESIS

Existen una serie de factores pronóstico, aún no claramente establecidos, que influyen activamente en la mejoría o empeoramiento de la supervivencia de los pacientes afectos de metástasis pulmonares de sarcoma. Poder conocer esos factores pronóstico e identificarlos previamente a la indicación de una resección quirúrgica de dichas metástasis, puede mejorar la selección de los pacientes candidatos a una cirugía de resección pulmonar de metástasis de sarcomas.

Esa correcta selección de pacientes hará que los resultados finales sean mejores, aumentando la supervivencia de los pacientes a corto y largo plazo, y evitando cirugías innecesarias no curativas en pacientes sometidos a repetidos tratamientos agresivos.

Así mismo, el hecho de poder demostrar que en estos pacientes la resección de las metástasis pulmonares mediante una cirugía mínimamente invasiva puede conseguir los mismos resultados oncológicos que la cirugía abierta con un menor índice de complicaciones, hará que su implementación sea cada vez más aceptada.

OBJETIVOS

4.- OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO PRINCIPAL

Identificar cuáles son los factores pronóstico clínico-patológicos asociados a una mayor supervivencia en enfermos intervenidos de metástasis pulmonares de sarcoma.

4.2 OBJETIVOS SECUNDARIOS

- ❖ Analizar la efectividad terapéutica del tratamiento quirúrgico y estudiar si existen diferencias entre los diferentes tipos de resección realizados y entre el abordaje mínimamente invasivo versus el abordaje abierto, en relación al control de la enfermedad metastásica y la supervivencia de los pacientes (SLE y SG).
- ❖ Analizar de manera individualizada el valor de la afectación ganglionar mediastínica como factor pronóstico independiente.
- ❖ Analizar el diferente comportamiento de las metástasis en función de los diferentes subtipos de sarcomas, osteosarcoma y diferentes sarcomas de partes blandas, en la evolución de la enfermedad.
- ❖ Analizar la forma de presentación de las metástasis pulmonares en el tiempo, (sincrónicas vs. metacrónicas y el intervalo libre de enfermedad), y si estos factores afectan de forma independiente a la evolución de la enfermedad.
- ❖ Evaluar de qué manera influyen las remetastases y cirugías reiterativas pulmonares bilaterales en la evolución de la enfermedad.
- ❖ Valorar variables asociadas a la presentación primaria del sarcoma y a su tratamiento que puedan influir en la SLE y/o SG de los pacientes, y así poder establecer nuevos factores pronóstico en futuros estudios y protocolos/guías sobre sarcomas.

MATERIAL Y MÉTODOS

5.- MATERIAL Y MÉTODOS

5.1.- Diseño del estudio

Estudio observacional descriptivo retrospectivo y prospectivo secuencial de pacientes afectos de metástasis pulmonares de sarcoma e intervenidos quirúrgicamente mediante una resección de las metástasis pulmonares.

5.2.- Ámbito del estudio

Pacientes valorados por un un equipo multidisciplinar, en la la Unidad Funcional de Tumores Mesenquimales del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau de Barcelona, como CSUR y ERN-EURACAN, y tratados en el Servicio de Cirugía Torácica del mismo centro hospitalario bajo la indicación de una resección quirúrgica de metástasis pulmonares de sarcoma.

5.3.- Período de inclusión

Los periodos de reclutamiento e inclusión de los pacientes son:

- Estudio retrospectivo desde junio del 2014 hasta diciembre del 2016.
- Estudio prospectivo desde enero del 2017 hasta enero del 2021.

Fecha cierre de seguimiento de los pacientes enero del 2022.

5.4.- Población de estudio

5.4.1.- Criterios de Inclusión y Exclusión

*** Criterios de inclusión**

- Pacientes diagnosticados de tumor mesenquimal tipo sarcoma que presentan uno o más nódulos pulmonares con diagnóstico o sospecha de metástasis de sarcoma.
- Edad comprendida entre 12 y 90 años.
- Pacientes con control local del tumor primario.
- Pacientes donde el tratamiento quirúrgico garantice, a priori, una resección completa de la enfermedad.
- No presentar ningún criterio de exclusión.

*** Criterios de exclusión**

- Tumor primario no controlado.
- Recidiva metastásica en otra localización extrapulmonar y que no sea tributaria de tratamiento quirúrgico.
- Co-morbilidad del paciente que impida someterse a un tratamiento quirúrgico.

5.4.2.- Selección de casos:

El estudio incluye por un lado una serie de pacientes valorados retrospectivamente de forma secuencial entre el 2014 y 2016, y de forma prospectiva entre 2017 y 2021.

- **Casos retrospectivos:**

Se pre-seleccionaron en la base de datos del Servicio, dentro del tiempo de período de inclusión, todos los pacientes intervenidos por metástasis pulmonares con diagnóstico de neoplasia primaria tipo sarcoma extrapulmonar,

Posteriormente, en todos los casos pre-seleccionados, se consultó: su historial clínico para confirmar el diagnóstico patológico de tumor primario extrapulmonar, y el informe patológico confirmando la naturaleza sarcomatosa metastásica de las lesiones pulmonares extirpadas. De esta forma, se descartaron los pacientes intervenidos de tumores benignos, de tumores primarios pulmonares y de metástasis de otros orígenes..

- **Casos prospectivos**

Se incluyeron de forma prospectiva y secuencial todos los pacientes con el diagnóstico de metástasis pulmonares cuyo origen era un sarcoma extrapulmonar. Todos los pacientes fueron valorados previamente por un EMD de expertos en sarcomas, en el contexto de la Unidad Funcional de Tumores Mesenquimales del Centro, por presentar nódulo/s pulmonar/es con alta sospecha de ser secundarias a un sarcoma. Los pacientes que no presentaban ningún criterio de exclusión y cumplían los criterios de inclusión fueron incluidos, de forma prospectiva y secuencial en el estudio.

5.5.- Variables del estudio

El estudio incluye por un lado una serie de variable independientes y por otro una serie de variables dependientes. Una *variable independiente* es aquella cuyo valor no depende de otra variable y tiene la característica o propiedad que se supone es la causa del fenómeno estudiado. El investigador suele escoger estas variables independientes para establecer agrupaciones en el estudio y comparar un efecto entre los grupos. Por contra, una *variable dependiente* es aquella cuyos valores dependen de los que tome otra variable. Son las variables de respuesta que se observan en el estudio, y qué podrían estar influenciadas por los valores de las variables independientes. Es definida como la propiedad o característica en la que se quiere observar el efecto de la variable independiente.

Las variables se seleccionaron en relación al paciente, al tumor primario, a tratamientos adyuvantes a la cirugía, a las metástasis pulmonares y técnicas quirúrgicas empleadas, y a la evolución en el tiempo (SLE y SG). A continuación se enumeran y definen las variables recogidas en este estudio (Figura 13):

1.- Variables dependientes del paciente:

- **Datos de filiación**

Tanto las iniciales del nombre y apellidos de los pacientes, como los números de historia clínica del hospital se recogieron exclusivamente con vistas a realizar las consultas en el historial clínico y se ocultaron, por criterios de confidencialidad, en el análisis de los datos y en la publicación de los resultados.

- **Número de historia clínica del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau (NHC)**

Datos numéricos para la identificación unívoca del paciente en las consultas de historial.

- **Fecha de nacimiento**

Dato que se recoge para la identificación unívoca de los pacientes en las consultas de historial y para determinar la edad en la que se realizan pruebas o procedimientos cuando estos se analicen de forma independiente.

- **Edad**

Variable cuantitativa discreta medida por años cumplidos.

Para el análisis de los datos demográficos y generales de la serie, la edad valorada fue la que tuviera el paciente en la fecha de de la resección de las metástasis pulmonares de sarcoma.

- **Sexo**

Variable cualitativa binaria expresada en los valores hombre/mujer.

Para la elección del valor de este campo se tuvo en cuenta única y exclusivamente el sexo geno-biológico del o la paciente, sin considerar condición u orientación sexual, la transexualidad o las situaciones inter o transgénero.

- **Antecedente de neoplasia previa**

Variable independiente cualitativa binaria. Describe si el paciente sufrió previamente algún tipo de neoplasia sin relación con el tumor mesenquimal primario.

2.- Variables del tumor primario:

- **Sarcoma de partes blandas**

Variable independiente cualitativa binaria. Valores de la variable: Sí o No.

- **Sarcoma Óseo**

Variable independiente cualitativa binaria. Valores de la variable: Sí o No.

- **Subtipo histológico de Sarcoma**

Variable independiente cualitativa nominal que describe el tipo histológico del tumor primario. Valores de la variable: liposarcoma mixoide, liposarcoma desdiferenciado (DD-LIPO), liposarcoma pleomórfico, liposarcoma bien diferenciado (WD-LIPO), leiomiomasarcoma (LMS), sarcoma de Ewing, sarcoma epitelioides, sarcoma sinovial, sarcoma fusocelular, sarcoma miofibroblástico, sarcoma de la vaina del nervio periférico, sarcoma pleomórfico, sarcoma indiferenciado, sarcoma alveolar, fibromixosarcoma, fibrohistiocitoma maligno, tumor fibroso maligno solitario, rhabdomiosarcoma, fibrosarcoma esclerosante, sarcoma estroma endometrial,

osteosarcoma, osteosarcoma osteoblástico, osteosarcoma fibroblástico, condrosarcoma.

- **Localización del tumor primario**

Variable independiente cualitativa binaria. Valores de la variable: Extremidades o no extremidades.

- **Localización en no extremidades**

Variable dependiente cualitativa nominal. Describe la localización del tumor primario cuando no se inicia en las extremidades. Valores de la variable: Pared torácica, intratorácico no pulmonar, retroperitoneo, abdominal, cabeza y cuello, ginecológico, otros.

- **Tamaño del tumor primario**

Variable cuantitativa continua medida en centímetros.

- **Quimioterapia neoadyuvante**

Valoración de sí el paciente recibió quimioterapia antes del tratamiento del tumor primario. Variable independiente cualitativa binaria. Valores de la variable: Sí o No.

- **Quimioterapia adyuvante**

Valoración de sí el paciente recibió quimioterapia después del tratamiento del tumor primario. Variable independiente cualitativa binaria. Valores de la variable: Sí o No.

- **Radioterapia neoadyuvante**

Valoración de sí el paciente recibió radioterapia antes del tratamiento del tumor primario. Variable independiente cualitativa binaria. Valores de la variable: Sí o No.

- **Radioterapia adyuvante**

Valoración de sí el paciente recibió radioterapia después del tratamiento del tumor primario. Variable independiente cualitativa binaria. Valores de la variable: Sí o No.

3.- Variables relacionadas con las metástasis pulmonares

- **Momento de aparición de las metástasis**

Variable independiente cualitativa binaria. Valores de la variable: Sincrónicas o Metacrónicas. Sincrónicas : diagnosticadas en el mismo momento del diagnóstico del tumor primario pulmonar. Metacrónicas: diagnosticadas en otro tiempo diferente al diagnóstico del tumor primario.

- **Tiempo libre de enfermedad (ILE1) < o \geq 12m.**

Tiempo libre sin enfermedad entre la aparición del tumor primario y la aparición de la/s metástasis metacrónica/s. Variable dependiente cualitativa binaria dividida en > 12 meses o \geq a 12 meses.

- **Tiempo libre de enfermedad en las M1 metacrónicas**

Especificación del tiempo en meses entre diagnóstico del tumor primario y aparición de la primera metástasis. Variable dependiente cuantitativa discreta expresada en meses.

- **Lateralidad pulmonar**

Variable independiente cualitativa binaria. Valores de la variable: Unilateral o Bilateral.

- **Número de nódulos pulmonares**

Variable independiente cualitativa nominal: Valores de la variable 1: un nódulo; 2: 2 o 3 nódulos; 3: de 4 a 10 nódulos; 4: más de 10 nódulos.

- **Tamaño de los nódulos pulmonares**

Se diferencia el tamaño de los nódulos cogiendo el nódulo más grande y dividiendo entre mayor o menor a 3 cm. Variable independiente cualitativa binaria. Valores de la variable: < 3cm o \geq 3 cm.

- **FEV1**

Se diferencia entre valores normales en porcentaje de FEV1 y valores por debajo de la normalidad, poniendo el punto de corte en el valor de 80%. Variable independiente cualitativa binaria. Valores de la variable: < 80% o \geq 80%.

- **DLCO**

Se diferencia entre valores normales en porcentaje de DLCO y valores por debajo de la normalidad, poniendo el punto de corte en el valor de 80%. Variable independiente cualitativa binaria. Valores de la variable: < 80% o \geq 80%.

4.- Variables relacionadas con la intervención quirúrgica de la metastasectomía pulmonar

- **Fecha de la intervención quirúrgica**

Día que se realiza la intervención y a partir del cual se cuenta para calcular el periodo libre de enfermedad tras la intervención y la fecha para calcular la supervivencia actual en el cierre del estudio. Constituye la fecha de entrada en el estudio y el inicio del seguimiento.

- **Vía de abordaje**

Se expresa si el tipo de abordaje en la intervención. Variable independiente cualitativa nominal. Valores de la variable: toracotomía, videotoracoscópica, robótica, retoracotomía, revideotoracoscopia.

- **Tipo de resección**

Variable independiente cualitativa nominal. Valores de la variable: segmentectomía atípica/ cuña, segmentectomía atípica tipo Perelman, segmentectomía reglada, lobectomía, bilobectomía, neumonectomía, resección de diafragma y/o pericardio más lobectomía.

- **Radicalidad de la resección**

Variable independiente cualitativa categórica. Valores de la variable : R0 resección radical, R1 resección dejando afectación tumoral microscópica, R2: resección dejando afectación tumoral macroscópica.

- **Márgenes de resección**

Valora la positividad o negatividad del margen de resección por tumor. Variable dependiente cualitativa binaria. Valores de la variable: positivo o negativo.

- **Biopsia ganglionar**

Valoración de si durante la cirugía se ha realizado linfadenectomía, biopsia ganglionar o no se ha realizado biopsia alguna de ganglios hiliomediastínicos. Variable independiente cualitativa categórica. Valores de la variable: Linfadenectomía, sampling ganglionar, no biopsia.

- **Afectación ganglionar**

Variable dependiente cualitativa dicotómica: Valores de la variable: Sí o No.

- **Estación ganglionar afecta**

Valora sí al realizarse la biopsia o la linfadenectomía, y contando que alguna adenopatía está afecta por tumor, qué región ganglionar es positiva para tumor. Variable dependiente cualitativa categórica. Valores de la variable: solo hiliar, solo mediastínica, hiliar y mediastínica.

- **Tiempo de hospitalización**

Tiempo en días entre la intervención quirúrgica y el alta hospitalaria. Variable independiente cuantitativa discreta medida en meses.

- **Tiempo de retirada de drenaje pleural**

Tiempo en días entre la intervención y la retirada del drenaje pleural. Variable independiente cuantitativa discreta medida en días.

- **Complicaciones de la cirugía**

Valora la presencia o ausencia de complicaciones en el postoperatorio. Variable independiente cualitativa dicotómica. Valores de la variable: sí o no.

- **Clasificación de las complicaciones**

Valoración de las complicaciones de acuerdo a la clasificación de Clavien-Dindo[111] agrupando las complicaciones menores en los grupos CD I-II y las mayores en los grupos CD III-IV.

- **Tipo de complicación**

Valora el tipo de complicación entre las más frecuentes en cirugía torácica. Variable independiente cualitativa nominal. Valores de la variable: neumonía, ACxFA, fuga aérea persistente (>5días), infección de herida, empiema, derrame pleural secundario, sangrado, reintervención, otras (especificar).

- **Reingreso a los 30 días**

Valora el reingreso del paciente dentro de los 30 días posteriores a la cirugía por causas derivadas de la cirugía. Variable independiente cualitativa dicotómica. Valores de la variable: sí o no.

- **Mortalidad a los 30 días**

Valora el éxitus del paciente dentro de los 30 días posteriores a la cirugía por causas atribuibles a la cirugía. Variable independiente cualitativa dicotómica. Valores de la variable: sí o no.

5.- Variables del seguimiento posterior de los pacientes sometidos a la cirugía de metastasectomía pulmonar

- **Recidiva en localización extrapulmonar**

Recidiva tumoral ya sea en el lecho del tumor primario tratado o en otra localización extrapulmonar. Variable independiente cualitativa dicotómica. Valores de la variable : sí o no.

- **Recidiva pulmonar**

Recidiva pulmonar, ya sea en el mismo pulmón o en el contralateral. Variable independiente cualitativa dicotómica. Valores de la variable: sí o no.

- **Tiempo libre de enfermedad hasta primera recidiva (ILE2)**

Tiempo en meses entre la intervención quirúrgica y la primera recidiva ya sea de localización pulmonar o extrapulmonar. Variable dependiente cuantitativa discreta medida en meses.

- **Re-intervención del paciente por recidiva pulmonar**

Re-intervención quirúrgica pulmonar ya sea homo o contralateral por recidiva metastásica pulmonar. Variable independiente cualitativa dicotómica. Valores de la variable : sí o no.

- **Intervalo de tiempo hasta la recidiva pulmonar**

Tiempo medido en meses entre la cirugía de metastasectomía y el diagnóstico de la siguiente recidiva pulmonar. Variable dependiente cuantitativa discreta medida en meses.

- **Intervalo de tiempo hasta la reintervención pulmonar**

Tiempo medido en meses entre la cirugía de metastasectomía y la siguiente intervención pulmonar por recidiva. Variable dependiente cuantitativa discreta medida en meses.

- **Fecha último control**

Recoge la fecha que se tiene el último control de paciente vivo.

- **Paciente éxitus a la fecha del análisis de los datos**

Variable dependiente cualitativa dicotómica que describe si el paciente está vivo a la fecha del análisis de los datos. Categórica binaria de valores sí o no.

- **Fecha de éxitus**
- Si el paciente está fallecido, recoge la fecha del fallecimiento.

- **Supervivencia Global (SG).**

Supervivencia desde la cirugía de las metástasis pulmonares hasta la muerte y/o hasta el último control. Variable independiente cuantitativa discreta medida en meses.

- **Supervivencia libre de enfermedad (SLE)**

Analiza los meses de supervivencia entre la intervención y la primera recidiva sea pulmonar o extratorácica. Variable dependiente cuantitativa discreta medida en meses.

REGISTRO METÁSTASIS PULMONARES DE SARCOMAS					
CÓDIGO IDENTIFICACIÓN				TAMAÑO DE LOS NÓDULOS	TAMAÑO DEL NODULO MAS GRANDE 0:<3CM 1: =>3cm
CÓDIGO DE IDENTIFICACIÓN	NÚMERO IDENTIFICACIÓN PACIENTE SERIADO			FEV1	0: <80% 1: > 80%
SEXO	H: HOMBRE; D: MUJER			DLCO	0: <80% 1: > 80%
ANTECEDENTE DE NEOPLASIA PREVIA	0 NO ; 1 SI			VIA DE ABORDAJE	0: TORACOTOMIA; 1: VATS; 2: RATS; 3: RETORACOTOMIA; 4: REVATS
SINTOMAS	0 ASINTOMÁTICO; 1 SINTOMÁTICO	A: TOS, B:DISNEA, C:DOLOR TORÁCICO; D:HEMOPTISIS; E:PERDIDA PESO; F:NAUSEAS O VOMITOS		TIPO DE RESECCIÓN	0: SEGMENTECTOMÍA ATÍPICA; 1: SEGMENTECTOMÍA ATÍPICA LASER (PERILMAN) 2: SEGMENTECTOMÍA REGI. ADA; 0/R0; 1: R1; 2: R2
SARCOMA PARTES BLANDAS	0: NO; 1:SI			RADICALIDAD RESECCIÓN	0: NEGATIVOS; 1: POSITIVOS
SARCOMA ÓSEO	0: NO; 1:SI			MÁRGENES DE RESECCIÓN	
SUBTIPO SARCOMA	1:LIPOSARCOMA MIXOIDE; 2: LIPOSARCOMA DESDIFERENCIADO; 3:LIPOSARCOMA PLEOMÓRFICO; 4: LIPOSARCOMA; 5: LEIOMIOSARCOMA; 6:SARCOMA EWING; 7: SARCOMA EPITELIOIDE; 8: SARCOMA SINOVIAL; 9: SARCOMA FUSOCELULAR; 10: SARCOMA MIOFIBROBLÁSTICO; 11: SARCOMA VAINA NERVI PERIFÉRICO; 12: SAR COMA PLEOMÓRFICO; 13: SARCOMA INDIFFERENCIADO; 14: SARCOMA ALVEOLAR; 15: FIBROMIXOSARCOMA; 16: FIBROHISTIOCITOMA MALIGNO; 17: TUMOR FIBROSO MALIGNO SOLITARIO; 18: RABDOMIOSARCOMA; 19: FIBROSARCOMA ESCLEROSANTE; 20: SARCOMA ESTROMA ENDOMETRIAL; 21: OSTEOSARCOMA OSTEOLÁSTICO; 22: OSTEOSARCOMA; 23: CONDROSARCOMA; 24: OSTEOSARCOMA FIBROBLASTICO			BIOPSIA GANGLIONAR	0: NO; 1:SI linfadenectomia 2: sampling
LOCALIZACIÓN TUMOR PRIMARIO	1: EXTREMIDADES 2: NO EXTREMIDADES			AFECTACIÓN GANGLIONAR	0: NO; 1:SI
LOCALIZACIÓN NO EXTREMIDADES	1:PARED TORÁCICA; 2: INTRATORÁCICO; 3: RETROPERITONEO; 4: ABDOMINAL; 5: CABEZA Y CUELLO; 6: GINECOLÓGICO, 7: OTROS			ESTACIÓN GANGLIONAR AFECTA	1: HILIAR; 2: MEDIASTINICA
MOMENTO APARICIÓN METÁSTASIS	1: METACRÓNICAS; 2 : SINCRÓNICAS			TIEMPO DE HOSPITALIZACIÓN	EN DÍAS
TIEMPO LIBRE DE ENFERMEDAD	TIEMPO LIBRE ENTRE PRIMARIO Y APARICIÓN PRIMERA M1 EN METÁSTASIS METACRÓNICAS 0: <12M; 1 =>12M			TIEMPO DE RETIRADA DRENAJES PLEURALES	en dias
MESES ILE EN RECIDIVA TEMPRANA	MESES INTERVALO LIBRE ENFERMEDAD			COMPLICACIONES DE LA CIRUGÍA	0 NO ; 1 SI
LATERALIDAD PULMONAR	0: UNILATERAL 1: BILATERAL			TIPO DE COMPLICACIÓN	1: NEUMONÍA; 2: ACXFA; 3: FUGA AEREA PERSISTENTE (<5DÍAS) 4:INFECCIÓN DE HERIDA; 5: EMPÍEMA; 6: DERRAME PLEURAL SECUNDARIO; 7: SANGRADO; 8: REINTERVENCIÓN; 9: OTRAS
NÚMERO DE NÓDULOS PULMONARES	NÚMERO DE METÁSTASIS RESECADAS. 1: 1; 2: 2-3; 3: 4-10; 4: >10			REINGRESO A LOS 30 DÍAS	0 NO ; 1 SI (RELACIONADO CON LA CIRUGIA)
				MORTALIDAD A LOS 90 DÍAS	0 NO ; 1 SI
				QT INDUCCIÓN	0 NO ; 1 SI
				QT ADYUVANTE	0 NO ; 1 SI
				RT INDUCCIÓN	0 NO ; 1 SI
				RT ADYUVANTE	0 NO ; 1 SI
				RECIDIVA EXTRAPULMONAR	0 NO ; 1 SI
				RECIDIVA PULMONAR	0 NO ; 1 SI
				TIEMPO LIBRE DE ENFERMEDAD HASTA PRIMERA RECIDIVA REIQ DEL PACIENTE POR RECIDIVA	EN MESES
				INTERVALO TIEMPO HASTA LA REIQ	0 NO ; 1 SI (MISMO O DISTINTO HEMITÓRAX)
				FECHA ÚLTIMO CONTROL	0<12M; 1 => 12M
				ÉXITUS	0: NO; 1.SI
				FECHA ÉXITUS	
				SUPERVIVENCIA ENTRE IQ Y ÉXITUS	EN MESES
				SUPERVIVENCIA ACTUAL EN VIVOS	EN MESES

Figura 13: Hoja de cálculo Excel con todas las variables de los pacientes analizadas

5.6.- Metodología

• Fuentes de información

Para la realización de este estudio se recogió la información específica del apartado variables, procedente de la historia clínica de los pacientes que aceptaron participar en el estudio. Se recogían desde el programa informático SAP pacientes, *SAP logon 7.40 ca ES x86N4* (Figura 14), utilizado desde el año 2011 en el Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, para manejo de informes de alta, quirúrgicos, visor de imágenes de radiología y almacenamiento de todo tipo de informes, incluidos los informes de anatomía patológica. Para comprobar si el paciente fue o no éxitus en el momento de cierre del estudio, se buscó la información en el SAP, o en su defecto en el programa *Historial Electrònic de Salut del CatSalut* (Figura 15) con los datos del paciente. Si no consta tal información, se llamó por teléfono al paciente para comprobar el estado actual de salud a fecha de cierre del estudio.

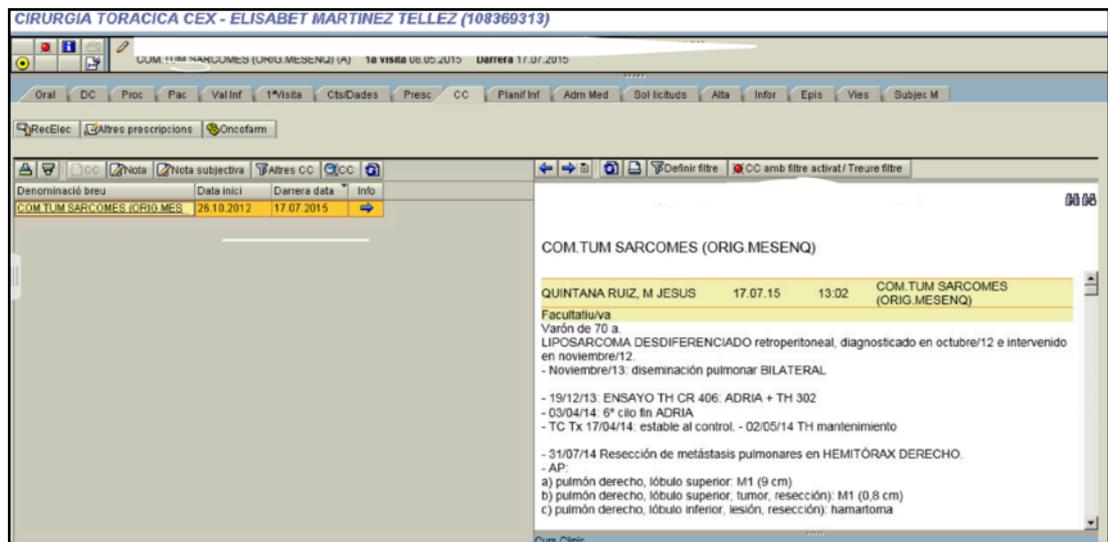


Figura 14: Imagen del acceso a información desde el programa SAP Pacientes del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau.

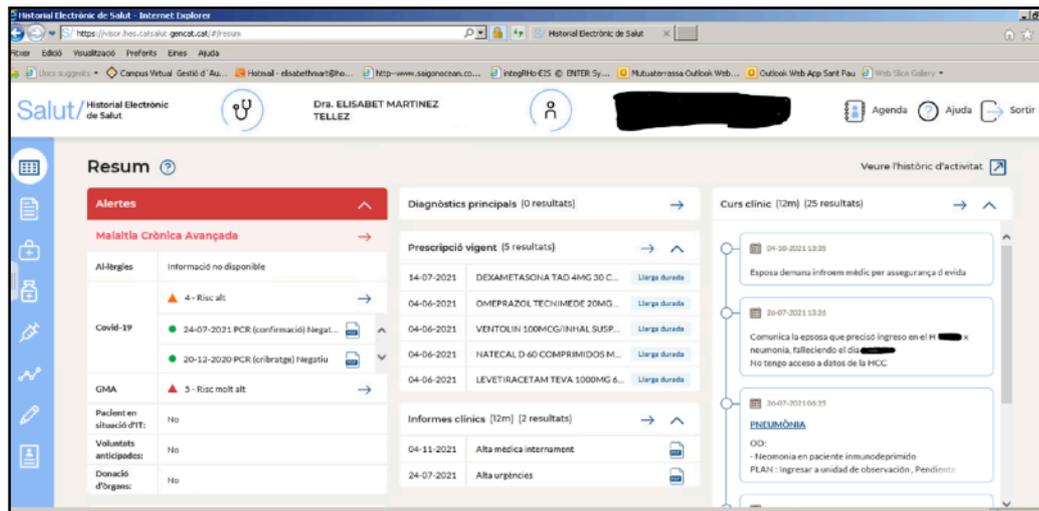


Figura 15: Imagen del programa informàtic del Historial Electrònic de Salut de CatSalut.

- **Almacenamiento y procesamiento de datos**

Durante el estudio y la búsqueda de información dirigida en el historial de los pacientes, los datos recogidos fueron anotados en formulario diseñado al efecto en una hoja de cálculo tipo Excel para su almacenamiento y evaluación. De manera que a cada paciente se le asignó un código de identificación. La estructura de la base de datos con la hoja de cálculo Excel fue creada es por la doctoranda quien incluyó también los datos de los pacientes.

Los datos fueron importados desde la hoja de cálculo excel y almacenamiento en el programa SPSS de IMB versión 22.0 para posterior análisis. Para ello, todas las variables categóricas fueron re-codificadas a numéricas, asignando a cada valor numérico su etiqueta nominal correspondiente. La entrada de datos se realizó desde la admisión hasta fin del estudio.

- **Tamaño de la muestra previsto**

No se realizó un cálculo del tamaño muestral. Dado que es un estudio mixto observacional descriptivo retrospectivo y prospectivo se incluyeron todos los pacientes intervenidos de resección de metástasis pulmonares de sarcoma en el servicio de Cirugía torácica que cumplían los criterios de inclusión durante el período de tiempo indicado. El último paciente incluido fue en enero del 2021, con el fin de tener un mínimo de un año de seguimiento al análisis de los datos.

5.7.- Análisis estadístico

Todas las variables de estudio se resumen mediante estadística descriptiva. En las variables cuantitativas se muestra muestra la media, desviación estándar (DE), intervalo de confianza del 95% (IC95%) de la media, mediana, rango y rango intercuartílico. En las variables cualitativas se muestra por categoría la frecuencia absoluta (n) y relativa (%).

Se evaluó la homogeneidad entre las cohortes de pacientes con sarcoma óseo vs sarcoma en partes blandas, y también según el tipo de aparición de la metástasis (metacrónica vs sincrónica). La significación estadística (p-valor) se calculó mediante la prueba exacta de Fisher en las variables binarias, la prueba chi-cuadrado en las variables de más de 2 categorías, la prueba t de *student* en las variables continuas que seguían distribución normal, la prueba de Mann-Whitney en las variables continuas que no seguían la distribución normal, y finalmente la correlación de Spearman para las variables ordinales. Se estudió el tipo de distribución de las variables y se evaluó su ajuste a la distribución de Gauss usando la prueba de *Kolmogorov-Smirnov*.

El objetivo principal fue establecer los factores pronóstico de supervivencia global (SG).

El objetivo secundario fue establecer los factores pronóstico de tiempo libre de enfermedad (SLE).

Para ambos objetivos se siguió la siguiente estrategia:

Primero se generaron las curvas de supervivencia mediante Kaplan-Meier en función de las siguientes categorías de los posibles factores pronóstico:

- Tipo Sarcoma (Óseo vs Partes blandas),
- Momento de Aparición de la Metástasis (metacrónicas vs sincrónicas)
- TLE Tumor Primario a M1 (<12 vs ≥12 meses)
- Número de Nódulos Pulmonares (1-3 vs >3)
- Según Vía de Abordaje (toracotomía vs VATS)
- Radicalidad de la Resección (R0 vs R1-R2)

- Márgenes de Resección (Negativo vs Positivo)
- Afectación Ganglionar (No vs Sí)
- Antecedente de Neoplasia Previa (No vs Sí)
- Lateralidad Pulmonar (unilateral vs bilateral)

En todos los casos el p-valor de comparar las 2 curvas de supervivencia se calculó mediante la prueba de log-rank.

Posteriormente se aplicó modelo multivariante de Cox, incluyendo como posibles factores aquellas que en el análisis previo por Kaplan-Meier tenían un p-valor inferior a 0,2. Finalmente se seleccionó como mejor modelo el que presentaba un mejor AIC (criterio de información de Akaike), es decir mejor la bondad de ajuste del modelo con el conjunto de datos y la complejidad del modelo. Algunos de los factores seleccionados tienen un p-valor>0.05 pero sí presentan asociación clínicamente relevante con SG o TLE.

La Hazard Ratio se expresa con intervalo de confianza al 95% y nivel de significación.

No se han perdido pacientes durante el seguimiento oncológico. Se ha tenido en cuenta la fecha del último control clínico-radiológico y/o último estado conocido según el tipo de análisis de supervivencia (libre de enfermedad y global).

5.8.- Aspectos éticos

- **Evaluación beneficio-riesgo de la investigación**

Debido a que se trata de un estudio de recogida de información, en el que no existieron intervenciones ni tratamientos fuera de la práctica habitual, no se contemplaron riesgos para los participantes. Tampoco se obtuvieron beneficios directos para ellos, no obstante mediante este proyecto se espera encontrar beneficios indirectos en pacientes afectados de esta patología por:

- Conocer mejor cuáles son los factores de buen pronóstico en enfermos afectados de patología metastásica pulmonar de sarcoma.

- Poder seleccionar mejor los pacientes que se puedan beneficiar de una indicación quirúrgica tras ser diagnosticados de una diseminación metastásica pulmonar de un sarcoma.
 - Finalmente, poder seleccionar de forma individualizada la estrategia quirúrgica más adecuada para cada paciente en función de los factores evaluados en el presente estudio.
-
- **Consideraciones éticas, sobre información a los sujetos y consentimiento informado**

El estudio se llevó a cabo siguiendo rigurosamente las recomendaciones éticas internacionales para investigación médica en humanos. El investigador fue el responsable de garantizar que el estudio se realizara de acuerdo con las normas recogidas en la Declaración de Helsinki.

Antes de iniciar el estudio, el Comité Ético del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau aprobó el protocolo del estudio, la información que se daba al sujeto y el modelo de consentimiento informado que se utilizó.

Fue responsabilidad del investigador obtener el consentimiento informado de todos los pacientes que participaron en el estudio. Ningún paciente participó en el estudio sin antes de obtener su consentimiento, o el de su tutor legal/familiar cuando el paciente no era capaz de dar su consentimiento por su situación clínica.

Antes de incluir algún sujeto en el estudio y obtener su consentimiento informado, el investigador o la persona designada por el mismo, informó y explicó adecuadamente al sujeto participante o a su tutor legal/familiar, los objetivos, métodos y riesgos potenciales del estudio. Después de esta explicación, y antes de entrar en el estudio, se procedió a firmar el consentimiento informado que quedó registrado mediante la firma del sujeto o su tutor legal/familiar.

- **Consideraciones sobre el tratamiento de las muestras biológicas**

Para la realización de este estudio no se recogieron muestras biológicas por considerarlas innecesarias.

- **Confidencialidad de los datos**

En lo referente a la confidencialidad de los datos del estudio se siguieron las normas establecidas en la Ley Orgánica 15/1999 de 13 de diciembre, de “Protección de Datos de Carácter Personal”.

- **Conflicto de intereses**

Se declara que no existen conflictos de intereses para el desarrollo de este trabajo de investigación ni por parte del investigador principal ni de los directores, tutor y demás colaboradores.

- **Financiación del estudio**

El estudio no tiene financiación. Los estudios estadísticos se han realizado mediante la empresa SAIL-biometria con el soporte económico del fondo de investigación propio del servicio de Cirugía Torácica del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau.

RESULTADOS

6. RESULTADOS

6.1.- ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LA COHORTE

- **Análisis descriptivo de los pacientes**

Desde junio de 2014 a diciembre del 2021 se intervinieron un total de 57 pacientes, realizando 80 intervenciones quirúrgicas para resección de metástasis pulmonares de sarcoma.

Se intervinieron 34 hombres (59.6%) y 23 mujeres (40.4%) (Figura 16), con una media de edad de 52.8 ± 14.0 . (Tabla 22 y 23).

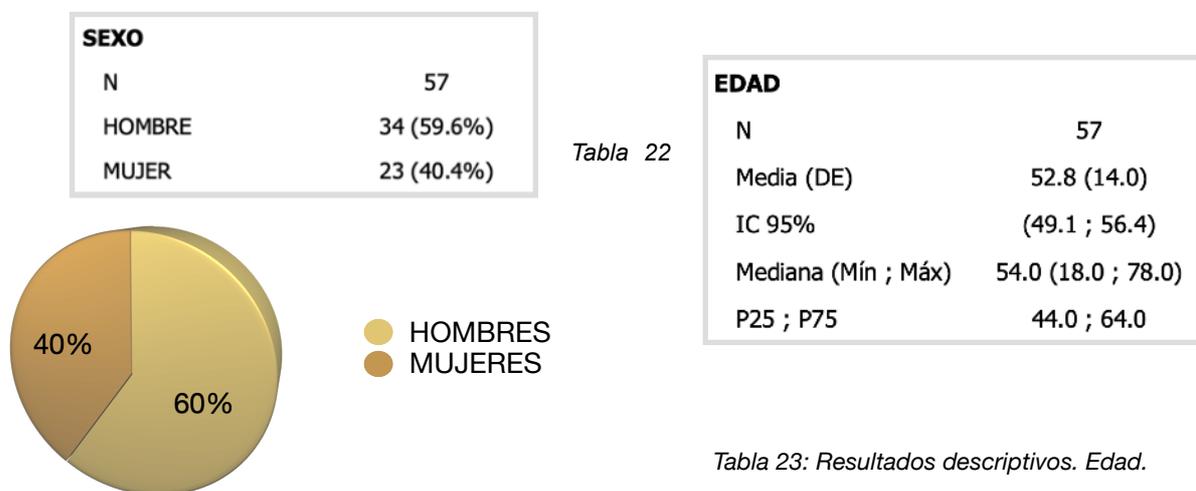


Tabla 22 y figura 16: Resultados descriptivos. Diferencia por sexo.

De los 80 procedimientos quirúrgicos, 26 se realizaron de junio de 2014 a diciembre de 2016 y 54 pacientes de enero de 2017 a enero de 2021, observando una tendencia a la estabilidad de casos intervenidos por tiempo evaluado (Figura 17).

El 97% de los pacientes no tenían antecedente de neoplasia previa.

■ Junio 2014-Diciembre 2016
■ Enero 2017-Enero 2021

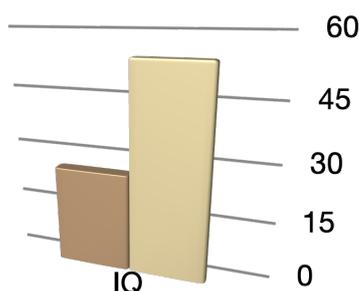


Figura 17: Diferencias entre intervenciones realizadas dividida por periodo.

• Análisis descriptivo del tumor primario

En relación al tipo de sarcoma, 46 (80,7%) pacientes presentaban un sarcoma de partes blandas y 11 (19,3%) pacientes presentaban un sarcoma óseo (Figura 18, Tabla 24).

En los 46 pacientes con sarcoma de partes blandas los subtipos histológicos hallados fueron: 16 LMS, 5 sarcomas sinoviales 4 sarcomas pleomórficos, 4 sarcomas epitelioides y 2 sarcomas fusocelulares como histologías más frecuentes (Figura 19). Entre los sarcomas óseos encontramos 5 osteosarcomas, 2 osteosarcomas fibroblásticos, 2 osteosarcomas osteoblásticos y 2 condrosarcomas (Figura 20).

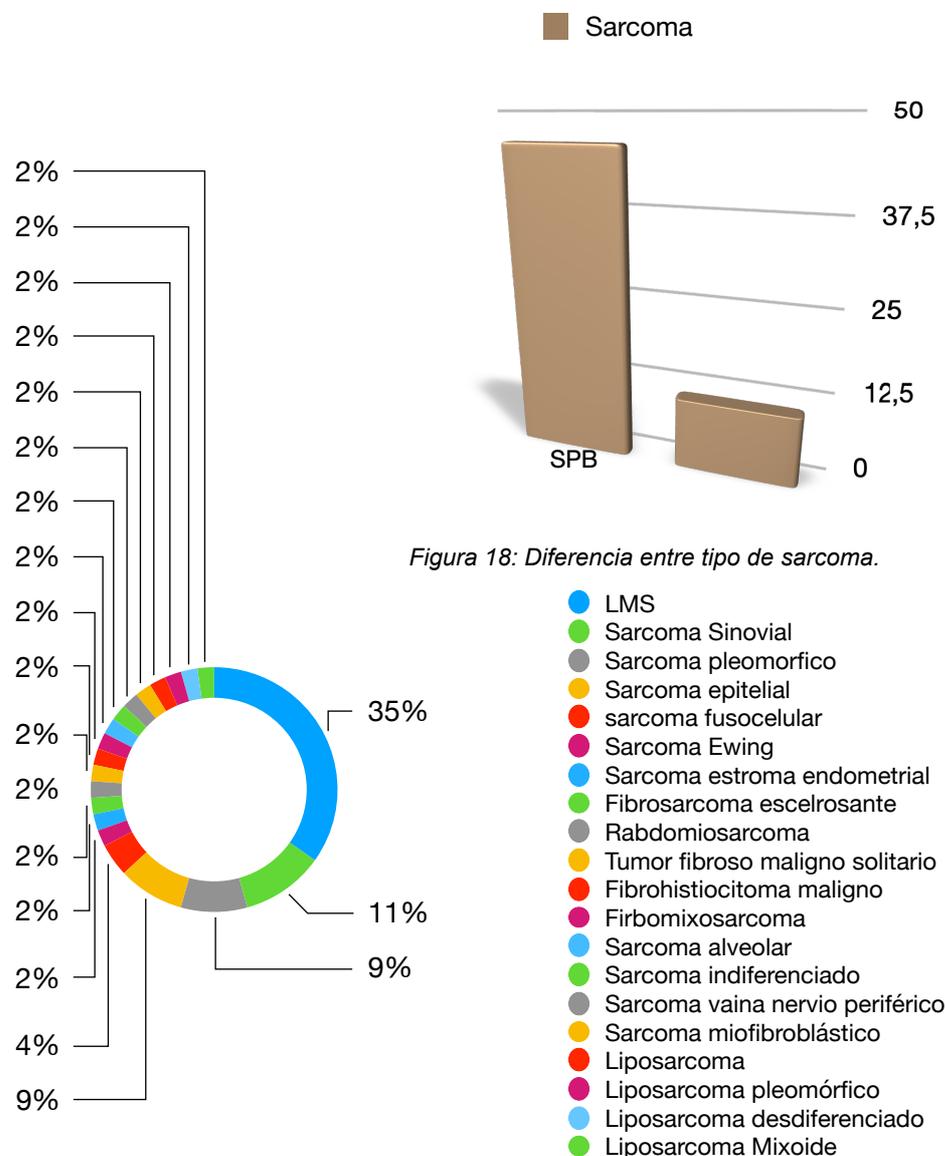


Figura 19: Diferencias entre subtipo histológico de SPB.

- Osteosarcomas
- Osteosarcoma fibroblástico
- Osteosarcoma osteoblástico
- Condrosarcoma

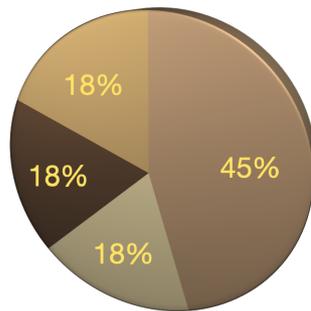


Figura 20: Diferencias entre el subtipo histológico de sarcoma óseo.

	Óseo (N=11)	Partes Blandas (N=46)
SUBTIPO SARCOMA		
N	11	46
LEIOMIOSARCOMA	0 (0%)	16 (34.8%)
SARCOMA SINOVIAL	0 (0%)	5 (10.9%)
OSTEOSARCOMA	5 (45.4%)	0 (0%)
SAR OMA PLEOMÓRFICO	0 (0%)	4 (8.7%)
SARCOMA EPITELIOIDE	0 (0%)	4 (8.7%)
OSTEOSARCOMA FIBROBLASTICO	2 (18.2%)	0 (0%)
CONDROSARCOMA	2 (18.2%)	0 (0%)
OSTEOSARCOMA OSTEABLÁSTICO	2 (18.2%)	0 (0%)
SARCOMA FUSOCELULAR	0 (0%)	2 (4.3%)
SARCOMA EWING	0 (0%)	1 (2.2%)
SARCOMA ESTROMA ENDOMETRIAL	0 (0%)	1 (2.2%)
FIBROSARCOMA ESCLEROSANTE	0 (0%)	1 (2.2%)
RABDOMIOSARCOMA	0 (0%)	1 (2.2%)
TUMOR FIBROSO MALIGNO SOLITARIO	0 (0%)	1 (2.2%)
FIBROHISTIOCITOMA MALIGNO	0 (0%)	1 (2.2%)
FIBROMIXOSARCOMA	0 (0%)	1 (2.2%)
SARCOMA ALVEOLAR	0 (0%)	1 (2.2%)
SARCOMA INDIFERENCIADO	0 (0%)	1 (2.2%)
SARCOMA VAINA NERVIOS PERIFÉRICO	0 (0%)	1 (2.2%)
SARCOMA MIOFIBROBLÁSTICO	0 (0%)	1 (2.2%)
LIPOSARCOMA	0 (0%)	1 (2.2%)
LIPOSARCOMA PLEOMÓRFICO	0 (0%)	1 (2.2%)
LIPOSARCOMA DESDIFERENCIADO	0 (0%)	1 (2.2%)
LIPOSARCOMA MIXOIDE	0 (0%)	1 (2.2%)

Tabla 24: Diferencias entre subtipos histológicos agrupados entre SPB y sarcomas óseos. Datos en n y porcentaje.

El tumor primario se localizó en las extremidades (EE) en el 63,6% de los casos de sarcomas óseos (n=7), y en el 52,2% de los SPB (n= 24)(Figura 21).

La localización más frecuente en los sarcomas primarios no originados en extremidades, fue la ginecológica y la abdominal (15% cada uno), seguida de retroperitoneo (4,3%) en los SPB. En cambio, en los sarcomas óseos fue la pared torácica (50%) (Tabla 25 y Figura 22).

	Óseo (N=11)	Partes Blandas (N=46)
LOCALIZACIÓN TUMOR PRIMARIO		
N	11	46
EXTREMIDADES	7 (63.6%)	24 (52.2%)
NO EXTREMIDADES	4 (36.4%)	22 (47.8%)
LOCALIZACIÓN NO EXTREMIDADES		
N	4	22
GINECOLÓGICO	0 (0%)	7 (31.8%)
ABDOMINAL	0 (0%)	7 (31.8%)
OTROS	1 (25%)	3 (13.6%)
PARED TORÁCICA	2 (50%)	1 (4.6%)
CABEZA Y CUELLO	1 (25%)	1 (4.6%)
RETROPERITONEO	0 (0%)	2 (9%)
INTRATORÁCICO	0 (0%)	1 (4,6%)

Tabla 25: Diferencias según localización en EEII o no EEII. Diferencias según localización en no extremidades. Valores en N y %.

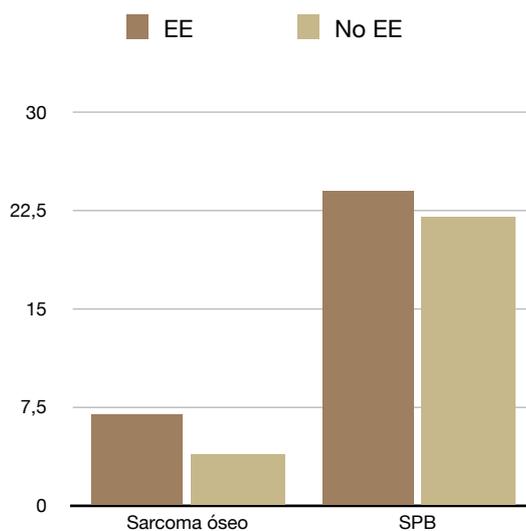


Figura 21: Localización según tipo de sarcoma.

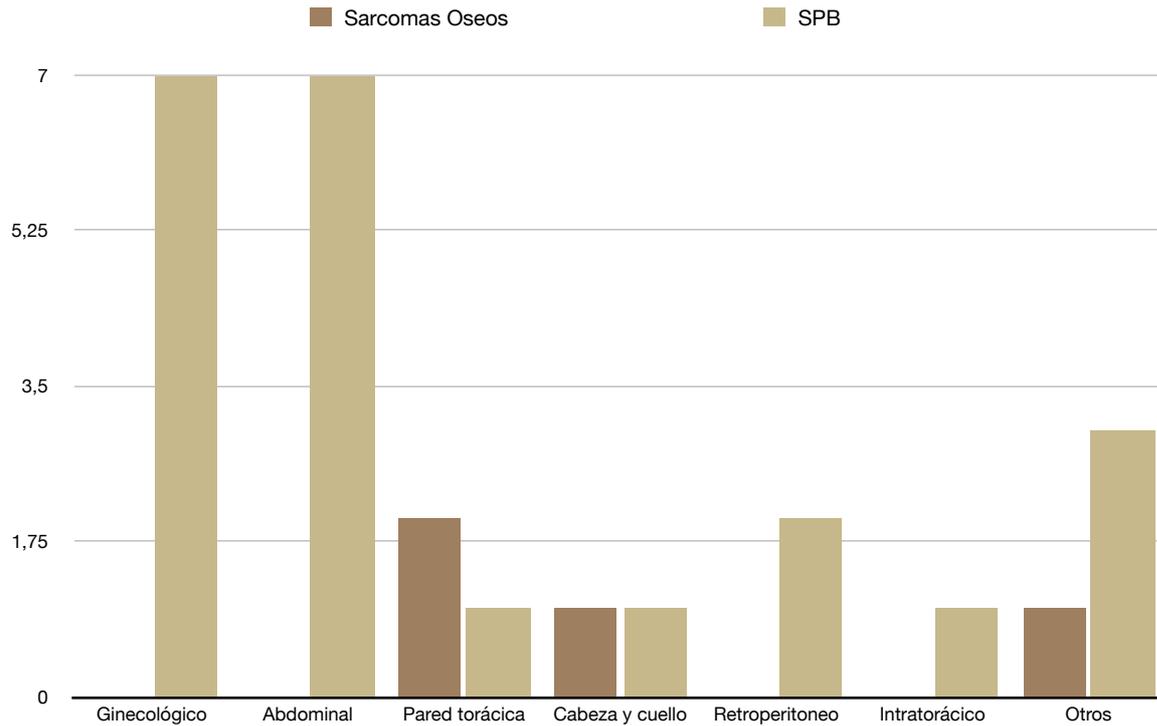


Figura 22: Localización en no extremidades según tipo histológico.

Se recogió el tamaño del tumor primario en centímetros hallando un tamaño medio de $10,3 \pm 6,3$ cm con una mediana de 9,5 cm (IC 95% 8.6 ; 12.0)(tabla 26). Se recogieron los datos de 54 pacientes ya que en 3 pacientes no constaba el tamaño del tumor primario en el programa informático *SAP pacientes*.

TAMAÑO TUMOR PRIMARIO (cm)	
N	54
Media (DE)	10.3 (6.3)
IC 95%	(8.6 ; 12.0)
Mediana (Mín ; Máx)	9.5 (1.5 ; 30.0)
P25 ; P75	6.0 ; 13.0

Tabla 26: Tamaño de tumor primario. Media, mediana e IC95%.

Analizamos el momento de aparición de la metástasis según fueran sincrónicas o metacrónicas. En 46 (80,7%) pacientes las metástasis fueron metacrónicas, frente a 11 (19,3%) pacientes en que aparecieron de forma sincrónica (Tabla 27).

MOMENTO APARICIÓN METÁSTASIS	
N	57
METACRÓNICAS	46 (80.7%)
SINCRÓNICAS	11 (19.3%)

Tabla 27: Momento de aparición de las metástasis.

Se analizó el tiempo libre de enfermedad (ILE) en las metástasis metacrónicas, es decir, el tiempo entre el diagnóstico del tumor primario y el diagnóstico de la metástasis pulmonar. Se encontró una mediana de 23 meses con (IC95% 24.8 ; 46.2)(Tabla 28).

TLE EN M1 METACRONICA	
	METACRÓNICAS (N=46)
Media (DE)	35.5 (37.0)
IC 95%	(24.8 ; 46.2)
Mediana (Mín ; Máx)	23.0 (3.0 ; 180.0)
P25 ; P75	11.2 ; 44.0

Tabla 28: Intervalo libre de enfermedad entre el diagnóstico del tumor primario y aparición de la metástasis metacrónica.

Se escogió el punto de corte de 12 meses, para valorar si la diferencia de aparición de la metástasis antes o después del año de seguimiento tenía influencia en la supervivencia de los pacientes. En 35 (76,1%) aparecieron después de los 12 meses de seguimiento y en 11(23,9 %) antes de los 12 meses de seguimiento (Tabla 29).

TIEMPO LIBRE DE ENFERMEDAD	
N	46
>=12M	35 (76.1%)
<12M	11 (23.9%)

Tabla 29: Intervalo libre de enfermedad entre diagnóstico del primario y aparición de la metástasis pulmonares.

• Análisis de las variables de la intervención quirúrgica

En la cohorte estudiada $n= 57$ se realizaron 80 procedimientos quirúrgicos de metastasectomía pulmonar:

- En 9 pacientes las metástasis pulmonares eran bilaterales en el momento del diagnóstico, realizándose metastasectomía secuencial bilateral en un intervalo de tiempo de 1-2 meses;
- Solo 3 pacientes presentaron una recidiva contralateral durante el seguimiento tras la primera intervención.
- En 9 pacientes se les realizó 11 remetastasectomías durante el período de seguimiento.

De los 57 pacientes, se diagnosticó enfermedad metastásica pulmonar bilateral en 15 (26,3%) pacientes frente a 42 (73,7%) pacientes con enfermedad unilateral (Tabla 30, Figura 23). De los 15 pacientes con enfermedad metastásica pulmonar bilateral, el 60% ($n=9$) se sometieron a una cirugía bilateral secuencial, con un intervalo de 30-45 días entre las dos cirugías.

En los 6 pacientes restantes con afectación bilateral, se desestimó la cirugía por progresión de las lesiones detectadas en los TC seriados preoperatorios a la cirugía contralateral de las metástasis.

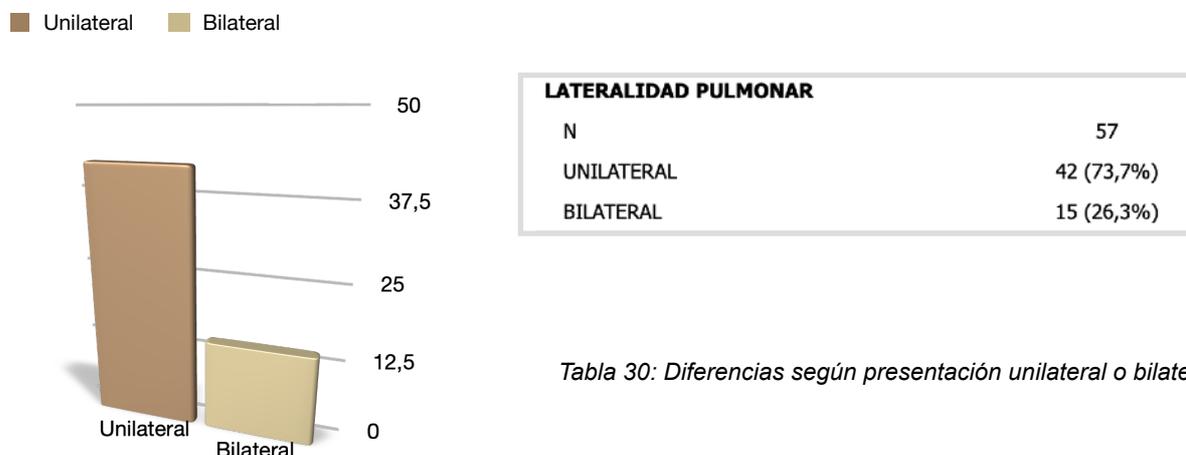


Tabla 30: Diferencias según presentación unilateral o bilateral.

Figura 23: Diferencias según presentación unilateral o bilateral.

Analizamos el número de nódulos pulmonares resecados dividiendo la variable en 4 categorías: 1ª : Un solo nódulo, 2ª: de dos a tres nódulos, 3ª: de 4 a 10 nódulos y 4ª: más de 10 nódulos resecados. De las 80 cirugías de resección pulmonar por metástasis encontramos un porcentaje en cada una de las categorías del 55%, 23.8%, 16.2% y 5% respectivamente (Tabla 31, Figura 24).

NÚMERO DE NÓDULOS PULMONARES	
N	80
1	44 (55.0%)
2-3	19 (23.8%)
4-10	13 (16.2%)
>10	4 (5.0%)

Tabla 31: Distribución de los nódulos resecados por cirugía.

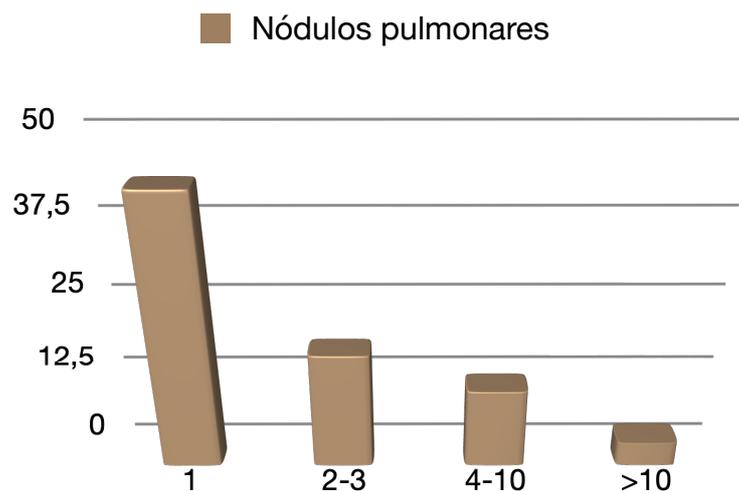


Figura 24: Distribución de los nódulos resecados por cirugía.

Así mismo se valoró si el tamaño de la metástasis pulmonar tenía influencia en la supervivencia global de los pacientes, con lo que analizamos cómo variable el tamaño de la metástasis pulmonar resecada más grande. Se puso el punto de corte en 3 cm para, en función de ese corte, diferenciar entre nódulo y masa pulmonar. En el análisis de las 80 resecciones pulmonares realizadas, se detectaron nódulos menores a 3 cm en 55 (68,8%) intervenciones y mayores o iguales a 3 cm en 25 (31,2%) de las ocasiones (Tabla 32, Figura 25).

TAMAÑO DEL NÓDULO MÁS GRANDE	
N	80
<3cm	55 (68.8%)
>=3cm	25 (31.2%)

Tabla 32: Distribución según tamaño del nódulo más grande resecado.

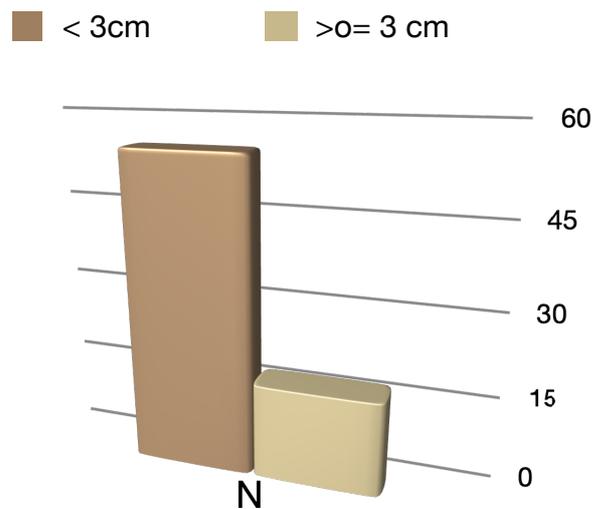


Figura 25: Distribución según tamaño del nódulo más grande resecado.

Entre los criterios de operabilidad del paciente está la tolerancia funcional respiratoria preoperatoria del paciente para indicar la resección pulmonar. Para ello analizamos si los valores de FEV1 y DLCO tenían alguna influencia sobre la evolución de los pacientes. Obtuvimos resultados de 53 pacientes para FEV1 y DLCO y 55 pacientes para valores de FEV1 solamente. Siguiendo los criterios de la literatura [76], se dividió a los pacientes según sí el punto de corte de ambas variables era mayor o menor a 80%.

Para la variable FEV1 hallamos que el 85.5% de los pacientes presentaban valores superiores o iguales al 80% del valor esperado por peso, altura y edad, en cambio para DLCO variaba ese porcentaje reduciéndose al 70% (Tabla 33).

FEV1	
N	55
>=80%	47 (85.5%)
<80%	8 (14.5%)
DLCO	
N	53
>=80%	37 (69.8%)
<80%	16 (30.2%)

Tabla 33: Descriptiva según resultados de FEV1 y DLCO.

Uno de los factores controvertido y ampliamente analizado en los últimos años, ha sido si la vía de abordaje tenía influencia en la recuperación y posterior evolución de los pacientes, así como si tenía alguna influencia en su supervivencia. De los 80 procedimientos, realizamos 50 (62,5%) toracotomías, 20 (25%) VATS, 5 (6.25%) retoracotomías y 5 (6.25%) ReVATS. No se realizó ninguna RATS (Tabla 34 y Figura 26).

VIA DE ABORDAJE	
N	80
TORACOTOMIA	50 (62.5%)
VATS	20 (25%)
RETORACOTOMIA	5 (6.25%)
REVATS	5 (6.25%)

Tabla 34: Descriptiva según Vía de abordaje.

● Toracotomía ● VATS
● Retoracotomía ● ReVATS

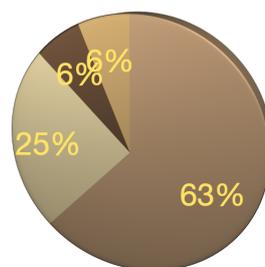


Figura 26: Descriptiva según Vía de abordaje.

Si dividimos por épocas de inclusión de pacientes, observamos que en los últimos años existe una clara tendencia a la realización de un mayor porcentaje de cirugía mínimamente invasiva, tanto en las metastasectomías como en las remetastasectomías, realizando en este segundo período (2017 a 2021) todas las cirugías VATS y las ReVATS (Figura 27).

- En el primer periodo evaluado (2014 - 2016), se realizaron 24 (92,3%) toracotomías y 2 (7,7%) retoracotomías.
- En el segundo periodo evaluado (2017 - 2021) se realizaron 26 (48,1%) toracotomías, 20 (37%) VATS, 5 (9,3%) ReVATS y 3 (5,6%) retoracotomías.

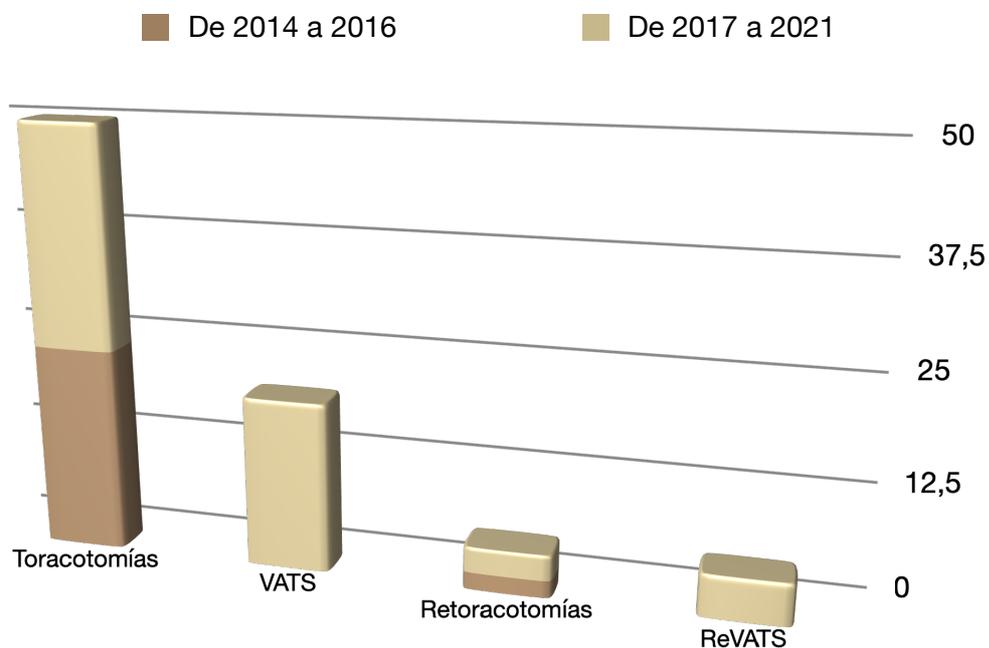


Figura 27: Descriptiva según vía de abordaje dividida en periodo de tiempo de inclusión.

Desde un punto de vista técnico, dividimos los pacientes según la variable “tipo de resección” según si se había realizado una segmentectomía atípica o wedge, una segmentectomía tipo Perelman, una segmentectomía reglada, una lobectomía, una bilobectomía o una resección pulmonar (segmentectomía wedge o lobectomía) asociada a resección de diafragma y/o pericardio. Los resultados se pueden observar en la tabla 35. La mayoría de las resecciones fueron segmentectomías atípicas. En esta cohorte no se realizó ninguna neumonectomía. Cabe destacar que se realizaron 10 lobectomías y 3 bilobectomías. Además se realizaron 3 resecciones

de diafragma y/o pericardio en bloque con la resección pulmonar con buenos resultados. (Figura 28)

TIPO DE RESECCIÓN	
Total (N = 80)	
N	80
SEGMENTECTOMÍA ATÍPICA	49 (61.2%)
LOBECTOMÍA	10 (12.5%)
SEGMENTECTOMÍA ATÍPICA LÁSER (PERELMAN)	8 (10.0%)
Resección diafragma y pericardio	7 (8.8%)
BILOBECTOMÍA	3 (3.8%)
SEGMENTECTOMÍA REGLADA	3 (3.8%)

Tabla 35: Descriptiva según tipo de resección.

- Segmentectomía atípica
- Segmentectomía tipo Perelman
- Segmentectomía reglada
- Lobectomía
- Bilobectomía
- Resección pericardio y/o diafragma

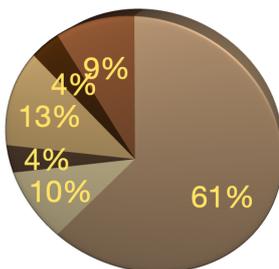


Figura 28: Descriptiva según tipo de resección.

Una de las variables fundamentales es en la cirugía de resección de metástasis pulmonares es la valoración de la radicalidad de la resección, siendo R0 cuando no queda afectación ni macroscópica ni microscópica, denominándose cirugía radical; R1 cuando persiste afectación microscópica y R2 cuando persiste afectación macroscópica. De las 80 resecciones pulmonares, 73 (91,2%) fueron cirugías radicales R0. Por el contrario, se observaron 5 (6,2%) y 2 (2,5%) de cirugías R1 y R2 respectivamente (Tabla 36, Figura 29).

Normalmente en las cirugías de resección atípicas o “wedge” no se envía la pieza a anatomía patológica peroperatoria para el análisis intraoperatorio de los márgenes de la resección, necesario para saber si requiere una ampliación del margen de resección o no. Si existen dudas sobre la distancia de seguridad con la lesión, sí se realiza estudio intraoperatorio para confirmación de la afectación de los mismos.

Habitualmente tampoco se hace cuando la resección es reglada (lobectomía, bilobectomía o segmentectomía reglada) o cuando se realizan resecciones tipo Perelman.



Tabla 36: Descriptiva según radicalidad de resección.

Figura 29: Descriptiva según radicalidad de resección.

Analizamos cómo variable los márgenes de resección de la resección pulmonar, si éste se encontraba con afectación microscópica por tumor en el resultado anatomopatológico definitivo. Hallamos un 91,2% de márgenes negativos y un 8.8% de márgenes positivos en la anatomía patológica definitiva (Tabla 37, Figura 30). Según el análisis univariante y multivariante posterior y los resultados obtenidos, se podría valorar la importancia o no del estudio patológico intraoperatorio en los pacientes intervenidos de metástasis pulmonares de sarcoma.

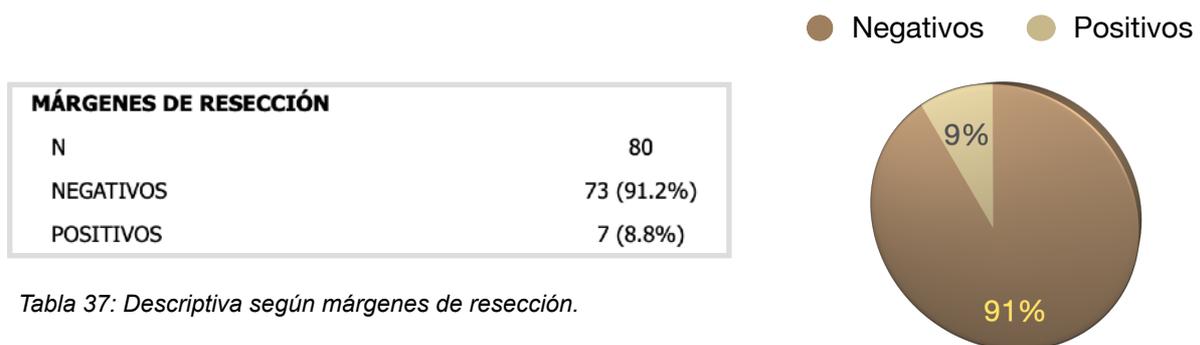


Tabla 37: Descriptiva según márgenes de resección.

Figura 30: Descriptiva según márgenes de resección.

Analizamos la variable linfadenectomía, entendida como la resección de las adenopatías tanto mediastínicas como hiliares después de una resección de metástasis pulmonares. La dividimos en tres categorías: según si se realizaba una linfadenectomía completa hilio-mediastínica, un sampling de alguna región ganglionar, o si no se realizaba ningún tipo de linfadenectomía o biopsia ganglionar.

De 80 procedimientos, se realizó la linfadenectomía en 61 casos, siendo linfadenectomías hilio-mediastínicas en 59 (73,8%) de los pacientes y en 2 (2,5%) un sampling ganglionar. No se realizó ningún tipo de linfadenectomía en 19 (23,8%) casos. En 9 de estos 19 casos en los que no se realizó, la razón fue porque ya se había realizado una linfadenectomía en una cirugía previa (Tabla 38, Figura 31).

En los 61 casos en los que se realizó una linfadenectomía, existía una afectación ganglionar positiva en 4 (6,5%) pacientes y negativa en el resto (93,5%) (Tabla 39, Figura 32).

Las estaciones ganglionares afectas fueron hiliares únicamente en 2 pacientes, e hiliares y mediastínicas en 2 pacientes (Tabla 40, Figura 33).

En relación al subtipo histológico encontrado en las adenopatías positivas, el tumor primario era en 2 pacientes un sarcoma sinovial, en un paciente un mixofibrosarcoma y un paciente con un histiocitoma fibroso maligno (Tabla 41).

BIOPSIA GANGLIONAR	
N	80
Sí linfadenectomia	59 (73.8%)
No	19 (23.8%)
Sampling	2 (2.5%)

Tabla 38: Descriptiva según realización de linfadenectomía.

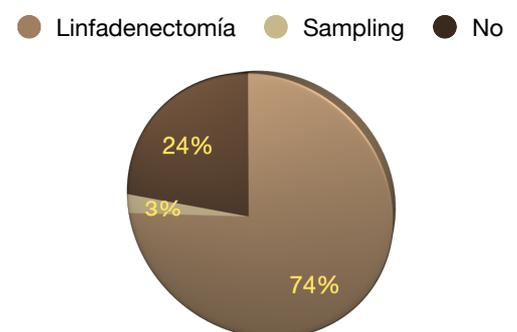
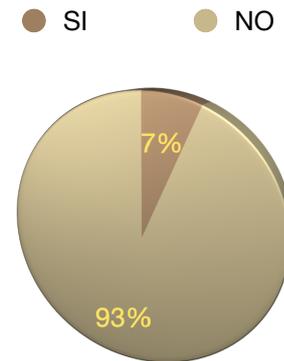


Figura 31: Descriptiva según realización de linfadenectomía.

Figura 32: Descriptiva según la afectación ganglionar.

AFECTACIÓN GANGLIONAR	
N	61
Sí	4 (6.5%)
No	57 (93.5%)

Tabla 39: Descriptiva según la afectación ganglionar



ESTACIÓN GANGLIONAR AFECTA	
N	4
HILIAR, MEDIASTÍNICA	2 (50.0%)
HILIAR	2 (50.0%)

Tabla 40: Descriptiva según la región ganglionar positiva por tumor.

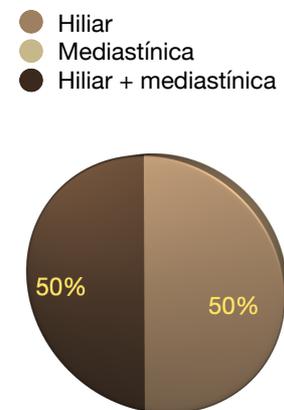


Figura 33: Descriptiva según la región ganglionar positiva por tumor,

Paciente 1. Sarcoma Epitelioide: afectación ganglionar hiliar
 Paciente 2. Sarcoma Epitelioide: afectación ganglionar hiliar y mediastínica
 Paciente 3. Histiocitoma maligno fibroso: afectación ganglionar hiliar y mediastínica
 Paciente 4. Mixofibrosarcoma: afectación ganglionar hiliar.

Tabla 41: Descripción de los pacientes y sus subtipos histológicos con afectación ganglionar.

Así mismo, como variables del procedimiento quirúrgico se analizó el tiempo de ingreso en días de hospitalización, los días para retirada de los drenajes pleurales y si los pacientes presentaron alguna complicación durante el ingreso derivada de la cirugía de resección de metástasis pulmonares. Se dividieron las complicaciones según el grado de complicaciones postquirúrgicas de Clavien-Dindo.

Los días de hospitalización tuvieron una media de 4.2 ± 3.1 días de ingreso, con una mediana de 4 días (IC95% 3.5 ; 4.9) (Tabla 42).

DÍAS DE HOSPITALIZACIÓN	
N	80
Media (DE)	4.2 (3.1)
IC 95%	(3.5 ; 4.9)
Mediana (Mín ; Máx)	4.0 (1.0 ; 21.0)
P25 ; P75	3.0 ; 5.0

Tabla 42: Descriptiva de los días de hospitalización.

Los drenajes se retiraron de mediana a los 2.5 días (IC 95% 1.3 ; 10.8) (Tabla 43).

DÍAS DE RETIRADA DRENAJES PLEURALES	
Media (DE)	6.1 (21.8)
IC 95%	(1.3 ; 10.8)
Mediana (Mín ; Máx)	2.5 (1.0 ; 192.0)
P25 ; P75	2.0 ; 4.0

Tabla 43. Descriptiva de los días de retirada de los drenajes.

De 80 procedimientos, 11(13,8%) pacientes presentaron una complicación asociada a la cirugía (Tabla 44, Figura 34).

El tipo de complicación más frecuente fue la fuga aérea persistente, definida ésta como la fuga persistente pasados los 5 días postoperatorios. Su frecuencia en nuestra serie fue de 5 (45.4%) pacientes, observándose de forma más frecuente en las cirugías de resección tipo Perelman y en aquellas en qué se realizó metastasectomía de más de 3 nódulos pulmonares.

COMPLICACIONES DE LA CIRUGÍA	
N	80
Sí	11 (13.8%)
No	69 (86.2%)

Tabla 44: Descriptiva de complicaciones de la cirugía.

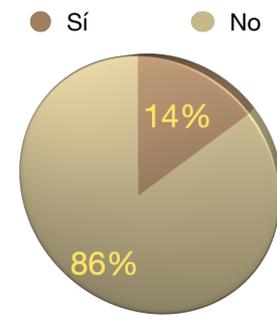


Figura 34: Descriptiva de complicaciones de la cirugía.

Otros 2 pacientes presentaron un neumotórax (NTX), un paciente un quilotorax, un hemotorax, un paciente presentó fiebre y otro paciente una neumonía. (Tabla 45, Figura 35)

Si dividimos las complicaciones dentro de la clasificación de Clavien-Dindo, encontramos 6 pacientes con complicación grado I, 1 paciente con grado II, 4 pacientes con grado III y ningún paciente con grado IV o V (Figura 36).

TIPO DE COMPLICACIÓN	
N	11
FUGA AÉREA PERSISTENTE (<5DÍAS)	5 (45.4%)
Quilotorax	1 (9.1%)
NTX posterior	1 (9.1%)
NTX CONTRALATERAL	1 (9.1%)
Hemotorax	1 (9.1%)
Fiebre	1 (9.1%)
NEUMONÍA	1 (9.1%)

Tabla 45: Tipos de complicaciones observadas.

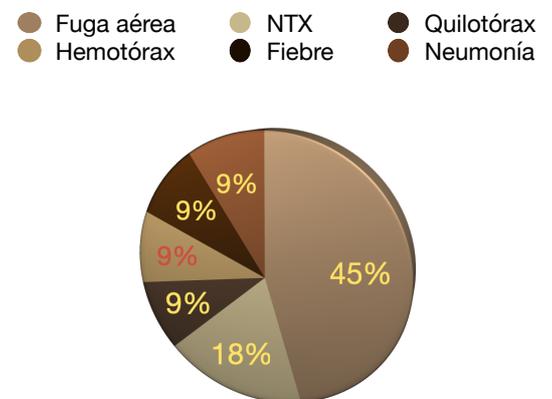


Figura 35: Tipos de complicaciones observadas.

■ Grado compliaciones Clavien-Dindo

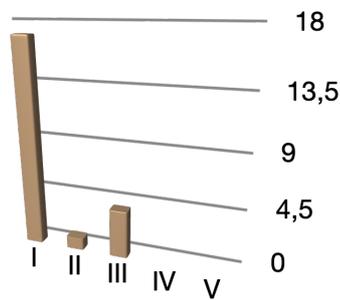


Figura 36: Descriptivo grado de complicaciones de Clavien-Dindo.

No se objetivó reingreso de ningún paciente dentro de los 30 primeros días postoperatorios. Tampoco hubo mortalidad por causa derivada de la cirugía en los 30 días postoperatorios (Tabla 46).

REINGRESO A LOS 30 DÍAS	
N	80
Sí	1 (1.2%)
No	79 (98.8%)
MORTALIDAD A LOS 30 DÍAS	
N	80
No	80 (100.0%)

Tabla 46: Reingreso y mortalidad a los 30 días postoperatorios.

- **Análisis de variables de tratamiento y seguimiento**

Analizamos la variable tratamiento con quimioterapia y/o radioterapia antes y después de tratamiento quirúrgico del sarcoma primario para ver si tenía influencia sobre la SG y SLE.

Realizaron QT neoadyuvante el 35.1% (20) de los pacientes, RT neoadyuvante 9 (15.8%) , QT adyuvante 25 (43.9%) y RT adyuvante el 49.1% de los pacientes. (Tabla 47 y Figura 37)

QT INDUCCIÓN PRIMARIO	
N	57
Sí	20 (35.1%)
No	37 (64.9%)
QT ADYUVANTE	
N	57
Sí	25 (43.9%)
No	32 (56.1%)
RT INDUCCIÓN PRIMARIO	
N	57
Sí	9 (15.8%)
No	48 (84.2%)
RT ADYUVANTE	
N	57
Sí	28 (49.1%)
No	29 (50.9%)

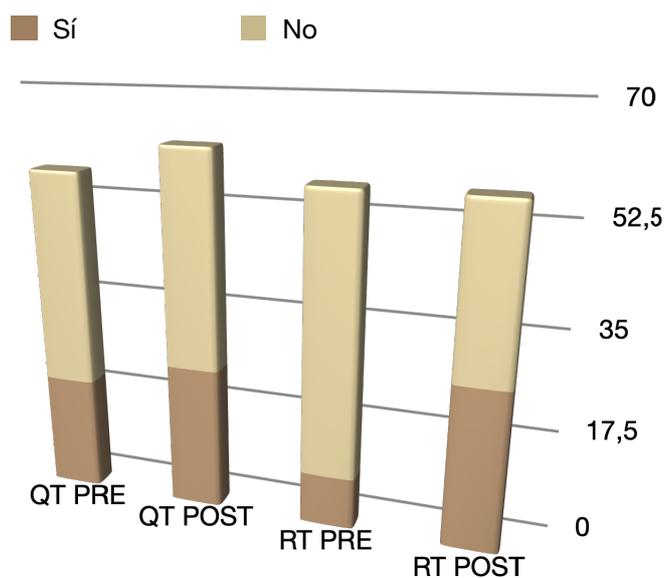


Tabla 47: Relación de los pacientes que recibieron tratamiento con quimioterapia y /o radioterapia antes o después de la cirugía del tumor primario.

Figura 37: Relación de los pacientes que recibieron tratamiento con quimioterapia y /o radioterapia antes o después de la cirugía del tumor primario.

Se analizó la variable recidiva, como recurrencia de la enfermedad a nivel local del tumor primario u otra zona extratorácica y/o recidiva a nivel pulmonar. Así de los 57 pacientes, se observó una recidiva en alguna localización durante el período de seguimiento en 49 pacientes (86%) (Tabla 48 y Figura 38).

RECIDIVA	
N	57
Sí	49 (86.0%)
No	8 (14.0%)

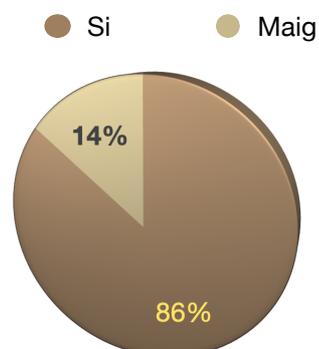


Tabla 48: Descriptiva de la recidiva durante el seguimiento.

Figura 38: Descriptiva de la recidiva durante el seguimiento.

Dentro de las recidivas se diferenci3 en tres grupos: aquellos que presentaron recidiva pulmonar 3nicamente, aquellos con recidiva extrapulmonar 3nicamente y aquellos que durante el seguimiento presentaron ambas. (Tablas 49, 50, 51 y Figura 39).

RECIDIVA SOLO PULMONAR	
N	49
S3	16 (32.6%)
No	33 (67.4%)

RECIDIVA EN OTRA LOCALIZACIÓN EXTRAPULMONAR	
N	49
S3	11 (22.5%)
No	38 (77.5%)

RECIDIVA EN LOCALIZACIÓN EXTRAPULMONAR Y PULMONAR	
N	49
S3	22 (44.9%)
No	27 (55.1%)

Tabla 49: Descriptiva recidiva solo pulmonar.

Tabla 50: Descriptiva recidiva en localizaci3n extrapulmonar.

Tabla 51: Descriptiva recidiva en localizaci3n extrapulmonar y pulmonar.

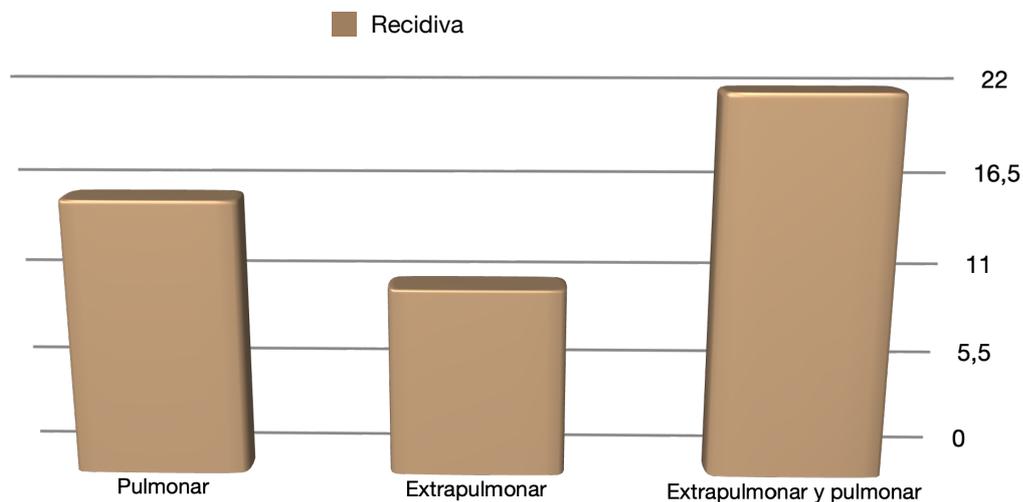


Figura 39: Descriptiva recidiva en localizaci3n solo pulmonar, solo extrapulmonar, extrapulmonar y pulmonar.

En nuestra cohorte, los pacientes presentaron una recidiva tanto pulmonar y/o extrapulmonar a los 8.4 ± 9.8 meses de media, con una mediana de 6 meses (IC 95% 5.7;11.1) (Tabla 52). Las recidivas a nivel pulmonar ($n=38$) lo hicieron en una media de 8.8 ± 10.0 meses, con una mediana de 6 meses (IC 95% 5.6;12.0) (Tabla 53). De los 38 pacientes, solo 14 se operaron (Tabla 54), siendo la media entre una cirug3a y otra de 12.1 ± 4.7 meses de media, con una mediana de 11 meses (IC 95% 9.6;14.5) (Tabla 55).

MESES LIBRE ENFERMEDAD HASTA PRIMERA RECIDIVA	
N	49
Media (DE)	8.4 (9.8)
IC 95%	(5.7 ; 11.1)
Mediana (Mín ; Máx)	6.0 (0.0 ; 60.0)
P25 ; P75	3.0 ; 9.0

Tabla 52: Tiempo libre hasta la primera recidiva, en meses.

INTERVALO HASTA RECIDIVA PULMONAR	
N	38
Media (DE)	8.8 (10.0)
IC 95%	(5.6 ; 12.0)
Mediana (Mín ; Máx)	6.0 (1.0 ; 60.0)
P25 ; P75	4.0 ; 10.8

Tabla 53: Tiempo libre hasta la recidiva pulmonar, en meses.

REIQ PULMONAR DEL PACIENTE POR RECIDIVA	
N	38
Sí	14 (36.8%)
No	24 (63.2%)

Tabla 54: Pacientes con recidiva pulmonar reintervenidos.

INTERVALO TIEMPO HASTA LA REIQ	
N	14
Media (DE)	12.1 (4.7)
IC 95%	(9.6 ; 14.5)
Mediana (Mín ; Máx)	11.0 (6.0 ; 24.0)
P25 ; P75	9.0 ; 14.5

Tabla 55: En pacientes con recidiva pulmonar intervenidos, intervalo de tiempo entre una y otra intervención pulmonar.

Al analizar la mortadidad, del total de pacientes de la cohorte fueron éxitus durante el seguimiento 31 pacientes (54.4%) (Tabla 56 y Figura 40).

ÉXITUS	
N	57
Sí	31 (54.4%)
No	26 (45.6%)

Tabla 56: Éxitus.

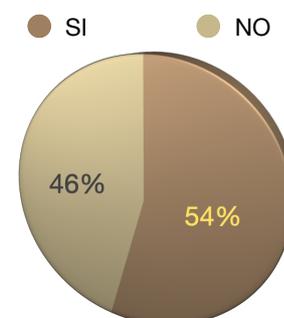


Figura 40: Éxitus.

6.2.- Análisis univariante de factores que influyen en la supervivencia global

Hemos analizado toda la cohorte de pacientes obteniendo la curva de supervivencia mediante Kaplan-Meier, observando una SG mediana de 34,7 meses. Para la cohorte de pacientes se obtuvo una supervivencia global al año de 80,7%, de 48% a los 3 años y 34% a los 5 años de seguimiento. (Figura 41)

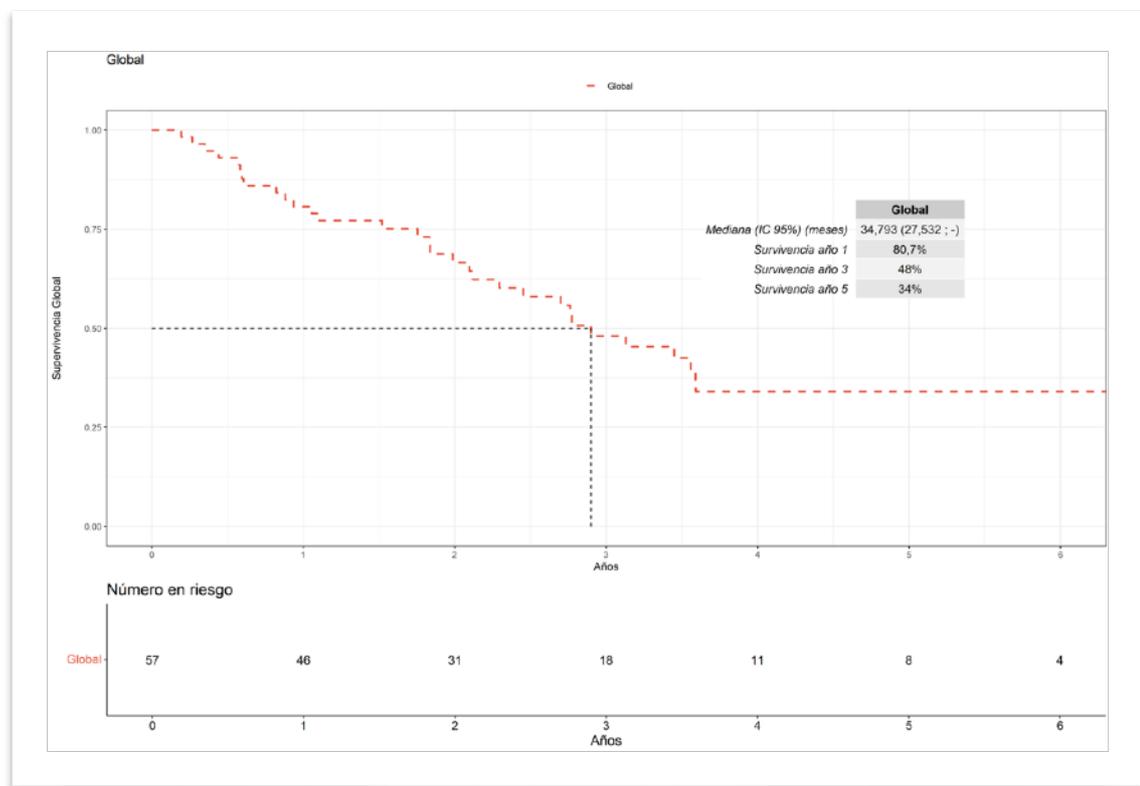


Figura 41: Kaplan-Meier para SG.

En el análisis univariante se analizaron las curvas de supervivencia mediante Kaplan-Meier en función de las categorías de los posibles factores pronóstico que se enumeran y describen a continuación.

■ Tipo Sarcoma (Óseo vs Partes blandas)

Se analizó la curva de supervivencia según si el sarcoma era un sarcoma óseo o un SPB. La mediana de supervivencia en el sarcoma óseo fue de 43 meses comparando con los 33 meses de los SPB, una diferencia no significativa (P-valor: 0.51). La supervivencia del sarcoma óseo al año, 3 años y 5 años fue de 72.7%, 62.3% y 46.8% respectivamente. La supervivencia de los SPB fue de 82,6%, 44% y 30.9% a 1 año, 3 y 5 años respectivamente. Podemos decir que los sarcomas óseos presentan mayor mediana en meses de supervivencia y mayor porcentaje de pacientes vivos a los 5 años de seguimiento. (Figura 42)

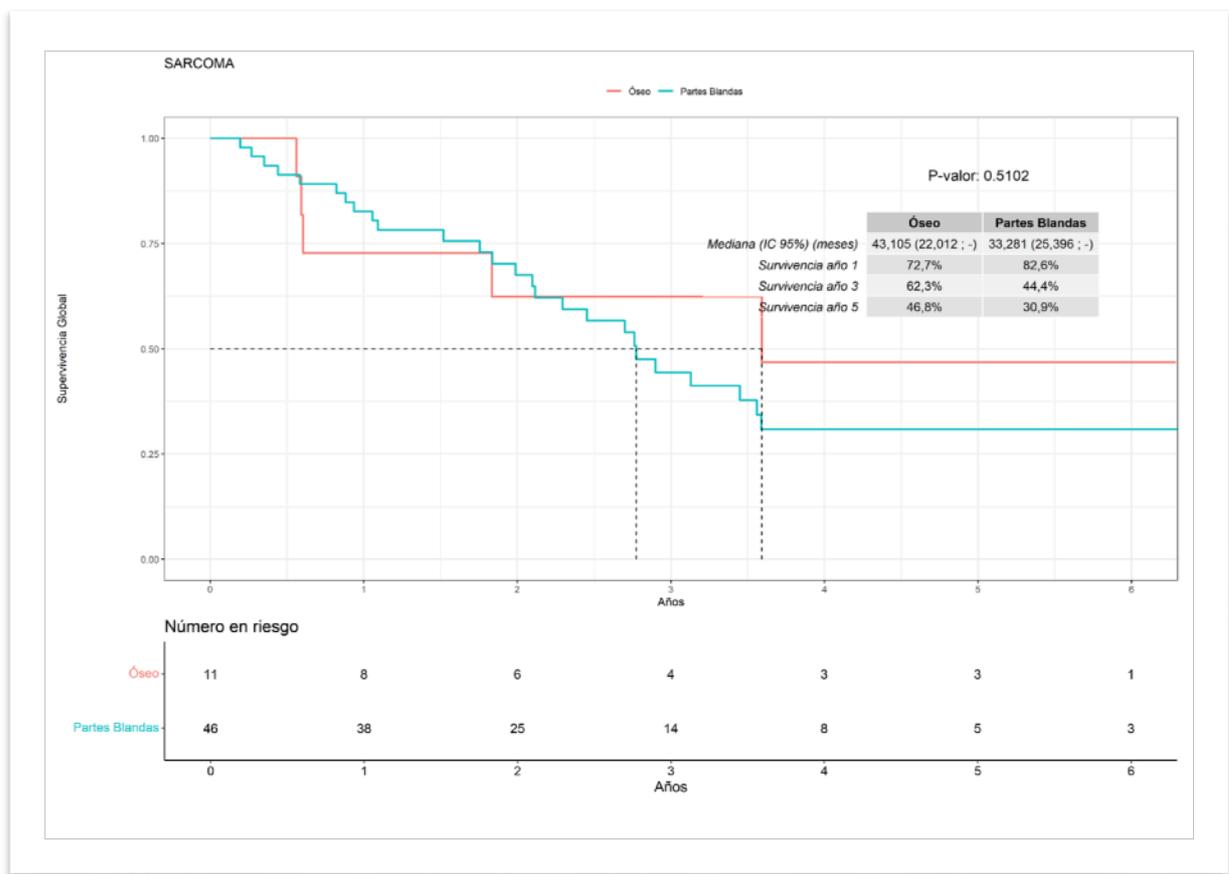


Figura 42: Análisis univariante. Curva supervivencia según tipo de sarcoma.

■ Momento de Aparición de la Metástasis (metacrónicas vs sincrónicas)

Se analizó la curva de supervivencia según si la metástasis pulmonar apareció de forma metacrónica versus sincrónica con el tumor primario. Se encontró que los pacientes con metástasis sincrónica tenían una mediana de SG de 33,28 meses con supervivencias al 1 año (Sv1a), 3 años (Sv3a), y 5 años (Sv5a) de 81.8%, 25.6% y 25.6% respectivamente. En cambio en las metástasis metacrónicas la mediana de supervivencia fueron 37,5 meses con Sv1a de 80,4%, Sv3a de 50,1% y Sv5a de 34.6%. La diferencia no fue estadísticamente significativa (P-valor: 0.93). (Figura 43)

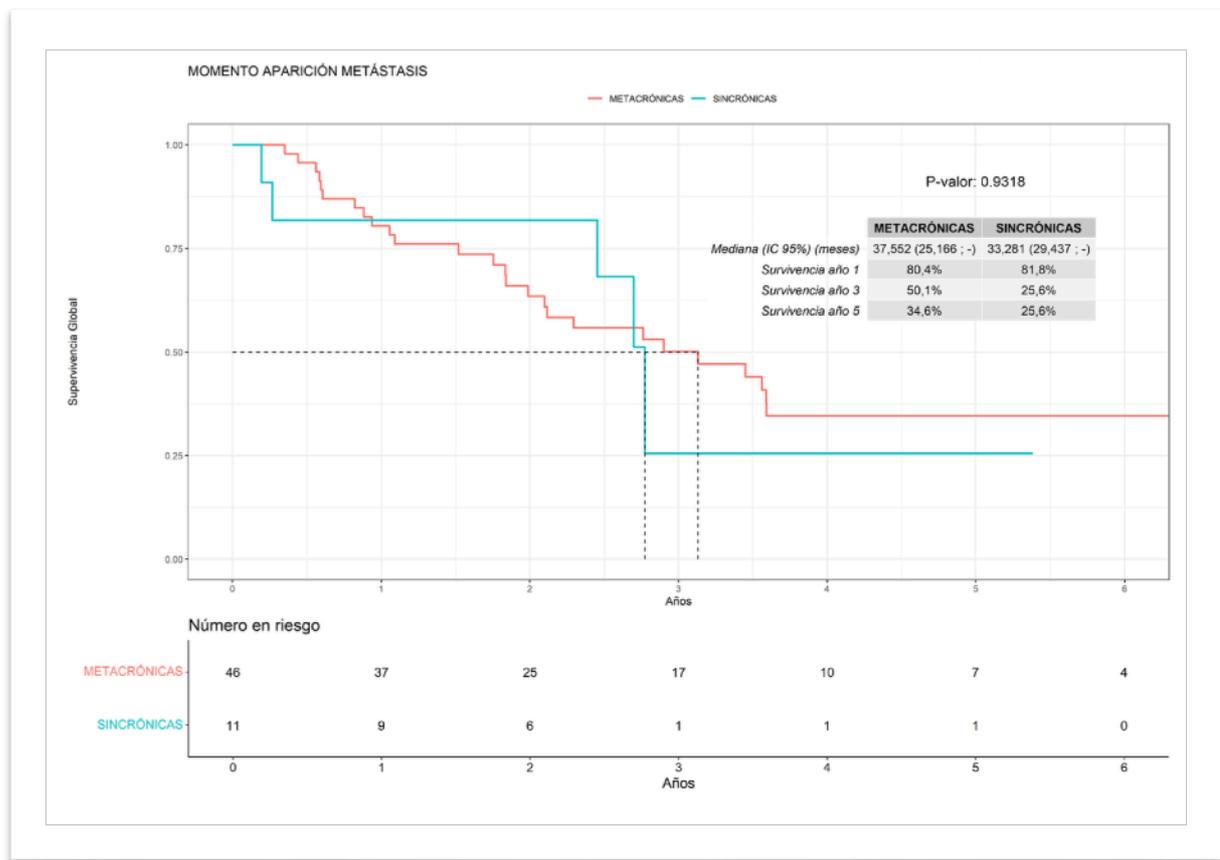


Figura 43: Análisis univariante. Curva supervivencia según momento de aparición de la metástasis, sincrónica vs metacrónica.

■ ILE Tumor Primario a M1 (<12 vs ≥12 meses)

Analizamos de forma univariante la influencia del intervalo libre de enfermedad. Definimos intervalo libre de enfermedad (ILE1) como aquel tiempo comprendido en meses entre el diagnóstico del tumor primario y la aparición de las metástasis pulmonares. Según la literatura decidimos poner el punto de corte en 12 meses. Así analizamos si la aparición de la metástasis pulmonar antes o después de los 12 meses del diagnóstico del tumor primario, podía tener influencia en la supervivencia.

Para las metástasis pulmonares diagnosticadas antes de los 12 meses encontramos una supervivencia (SV) de 29.4 meses de mediana y para las diagnosticadas a partir de los 12 meses de seguimiento, una mediana de supervivencia de 42,7 meses. Existía una diferencia estadísticamente significativa en relación al ILE, p-valor: 0.04. La Sv5a para las metástasis aparecidas antes del año de seguimiento fue de 15.1% en comparación con el 41.5% de Sv5a en el grupo de > de 12 meses. (Figura 44)

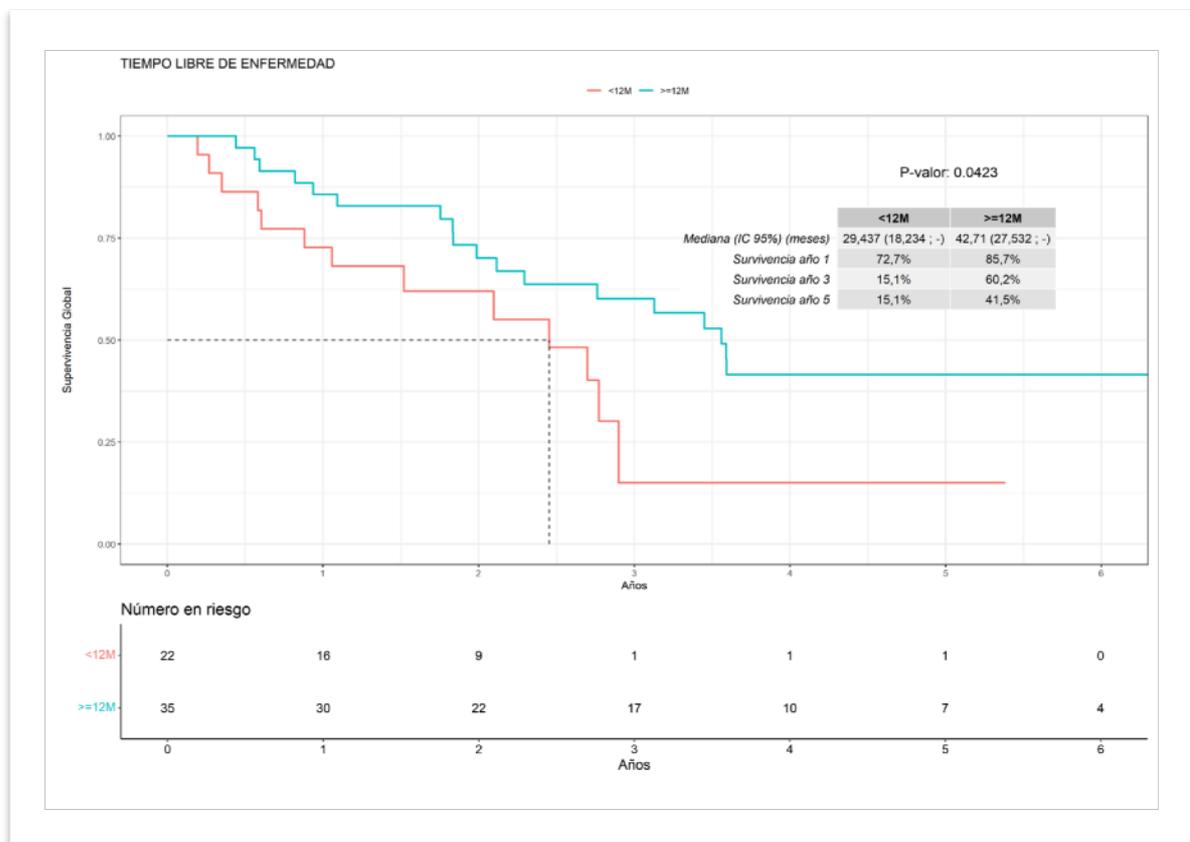


Figura 44: Análisis univariante. Curva supervivencia según tiempo libre de enfermedad < 12 meses o ≥ a 12 meses.

■ Lateralidad Pulmonar (unilateral vs bilateral)

Se analiza si la forma de presentación de las metástasis pulmonares afectaba a la supervivencia. Así dividimos entre aquellas que aparecían de forma unilateral en un solo hemitórax, frente a las que aparecían en los dos hemitórax al diagnóstico.

Encontramos una mediana de Sv de 33.2 meses en la afectación unilateral, y por contra de 37.5 meses en la bilateral, no siendo esta una diferencia estadísticamente significativa. La Sv1a y Sv5a de las metástasis con presentación unilateral fue de 76.7% y 31.1%. En las de aparición bilateral la Sv1a fue de 85.2% y 37.9% a los 5 años. (Figura 45)

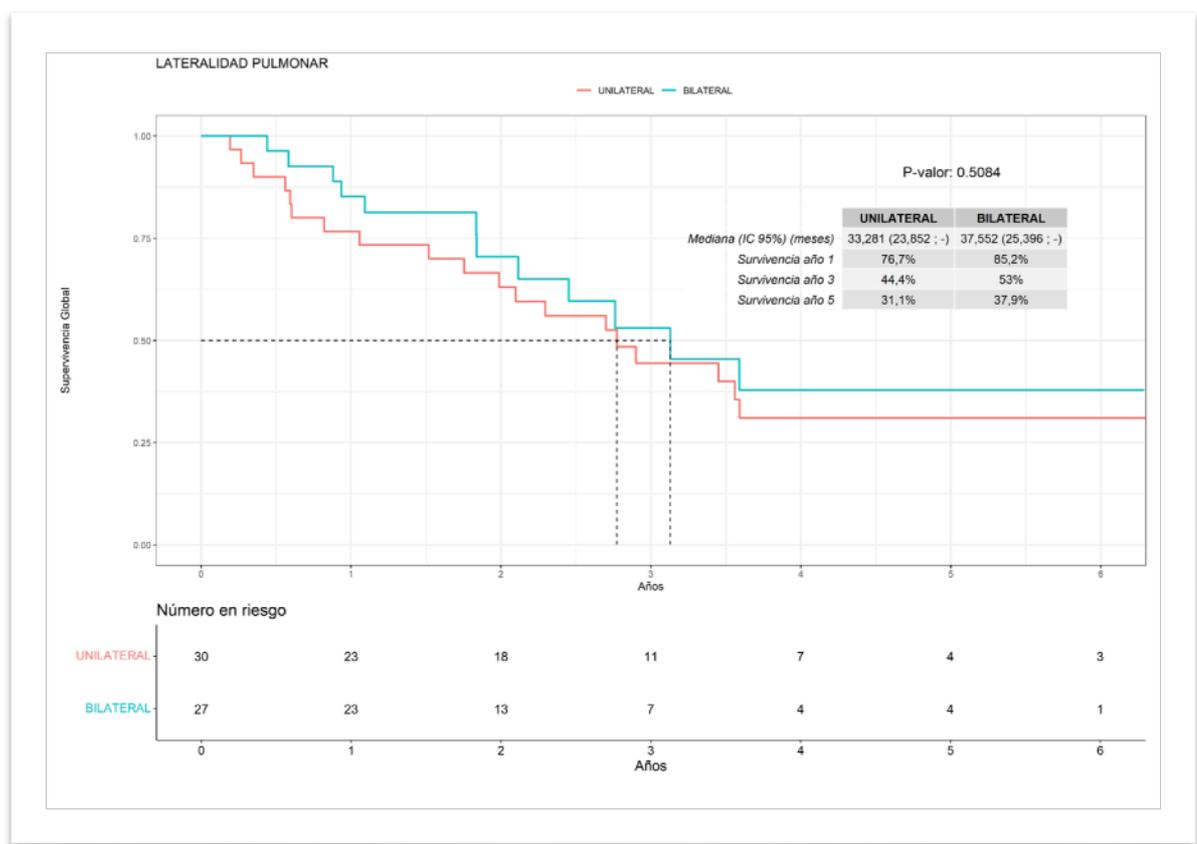


Figura 45: Análisis univariante. Curva supervivencia según lateralidad (unilateral versus bilateral).

■ Vía de Abordaje (toracotomía vs VATS)

Analizamos la vía de abordaje como principal factor de controversia en la práctica habitual de esta cirugía, para saber si ello tenía repercusión sobre la supervivencia de los pacientes.

Para los que se realizó una toracotomía la mediana de supervivencia fue de 34.7 meses, una Sv1a, Sv3a y Sv5a de 80.5%, 50% y 34.5% respectivamente. Para los abordajes VATS, la mediana en meses de supervivencia fue de 33.2 meses. La diferencia no fue estadísticamente significativa (p-valor: 0.88). (Figura 46)

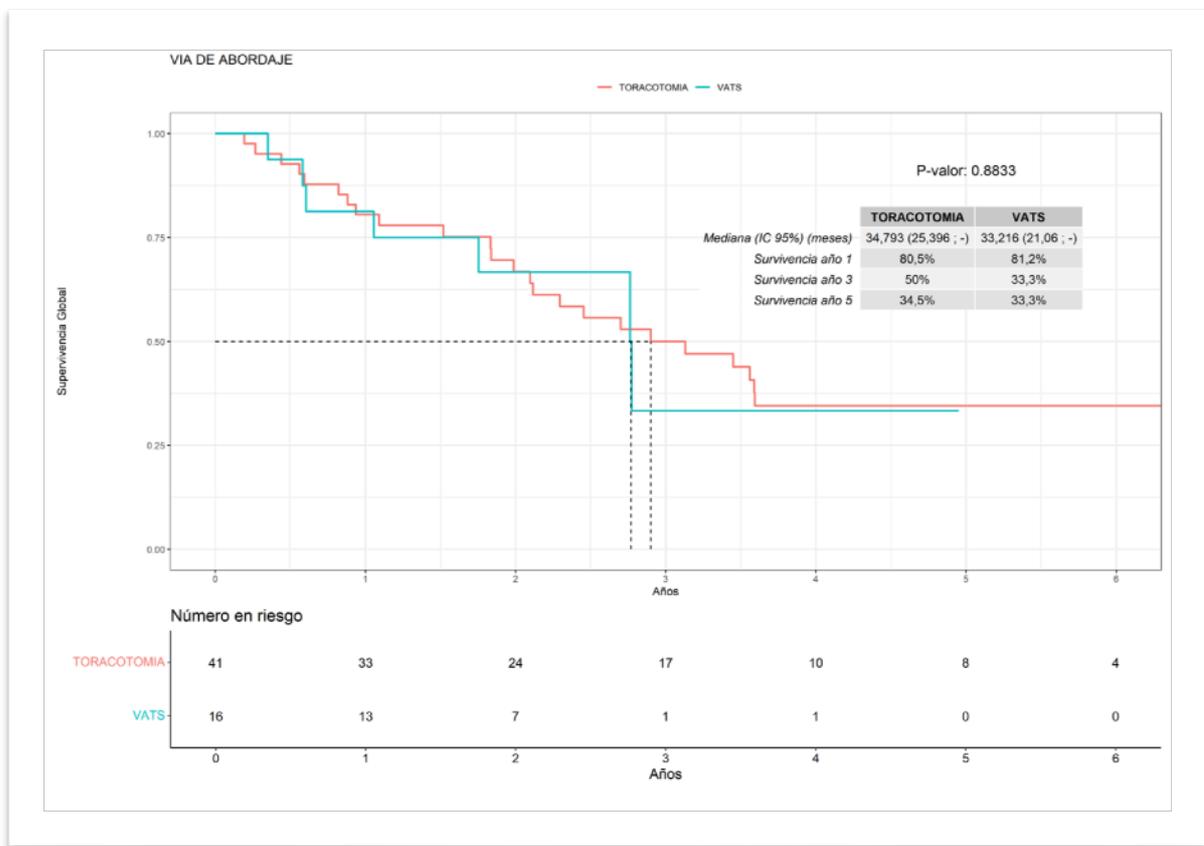


Figura 46: Análisis univariante. Curva supervivencia según vía de abordaje (toracotomía versus VATS).

■ Número de Nódulos Pulmonares (1-3 vs >3)

En la resección de metástasis pulmonares de diferentes histologías siempre se ha analizado como factor pronóstico si el número de metástasis resecadas podía tener influencia en la supervivencia. Quisimos analizar si en las metástasis pulmonares de sarcoma también sucedía lo mismo. Pusimos el punto de corte en 3 metástasis, analizando aquellos pacientes en que se resecaron de una a 3 metástasis comparando con las que se resecaron más de 3 metástasis.

Para el primer grupo, resección de 1 a 3 lesiones pulmonares, hallamos una Sv de 41.3 meses de mediana, comparando con 23.8 meses de los que tenían más de 3 metástasis.

Aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa, (p-valor: 0.11) la supervivencia a los 5 años por grupos fue en el grupo de menos de 3 lesiones pulmonares del 40.2% comparando con el 0% de supervivencia a los 5 años en aquellos pacientes donde resecábamos más de tres lesiones.

Al año de seguimiento la supervivencia fue parecida, 80.4% en < 3 lesiones comparando con 81.8% en > 3 lesiones. (Figura 47)

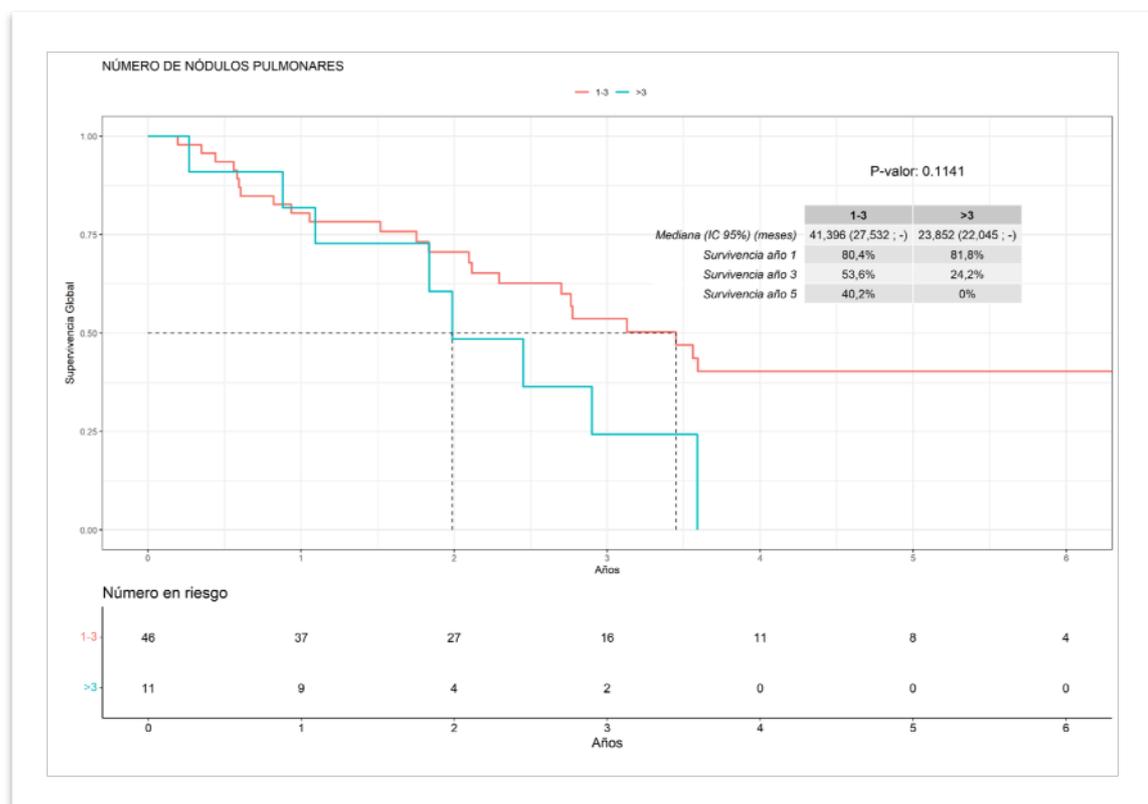


Figura 47: Análisis univariante. Curva supervivencia según número de nódulos pulmonares 1-3 vs >3.

■ Afectación Ganglionar

La afectación ganglionar siempre ha sido un punto controvertido, ya que la mayoría de cirujanos torácicos, aunque creen que tener una afectación ganglionar contraindica la cirugía de las metástasis, muy pocos realizan algún tipo de linfadenectomía durante la resección de las metástasis pulmonares en general, y menos en los de origen sarcomatoso, debido a la baja incidencia de afectación ganglionar en estos pacientes.

Analizamos si la afectación ganglionar fue un factor influyente en la supervivencia, teniendo en cuenta que en nuestra cohorte más del 75% de los pacientes tenían algún tipo de linfadenectomía.

Encontramos una diferencia en la supervivencia entre el grupo sin afectación ganglionar respecto al grupo con afectación, de 37.5 meses versus 19.6 meses de mediana, un resultado estadísticamente significativo (p-valor: 0.006). Las diferencias de supervivencia durante el seguimiento entre los dos grupos: sin afectación vs con afectación fue de 81.1% vs 75% la Sv1a, 52.4% vs 0% Sv3a y 37.1% vs 0% Sv 5a. (Figura 48)

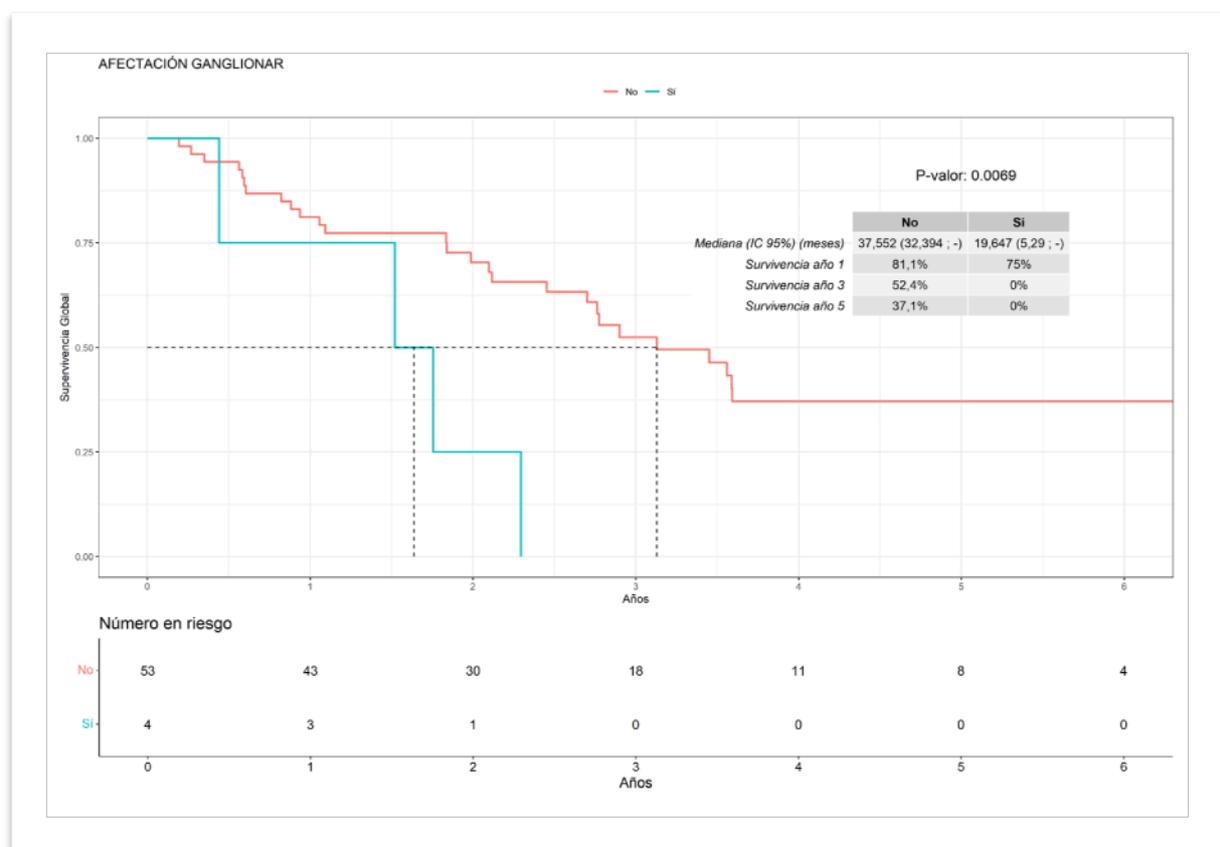


Figura 48: Análisis univariante. Curva supervivencia según afectación ganglionar.

■ Márgenes de Resección (Negativo vs Positivo)

Analizamos si el hecho de encontrar márgenes de resección positivos en el análisis anatomopatológico definitivo podía suponer un factor de influencia en la supervivencia, que pudiera hacernos cambiar el hábito de trabajo y realizar todos los estudios anatomopatológicos del margen de resección de forma intraoperatoria.

Dividimos en dos grupos, aquellos con márgenes positivos en el estudio AP definitivo versus los que presentaban márgenes negativos. Hallamos una diferencia en la mediana de meses de supervivencia de 41.3 meses en el grupo margen negativo respecto a 10.5 meses de mediana en el grupo con márgenes positivos, con una diferencia estadísticamente significativa p-valor: 0.006. La supervivencia de los dos grupos fue (Figura 49):

- Grupo CON afectación del margen de resección: Sv1a 42.9%, Sv3a 28.6% y Sv5a 0%
- Grupo SIN afectación del margen de resección: Sv1a 86%, Sv3a 51.1% y Sv5a 38.3%

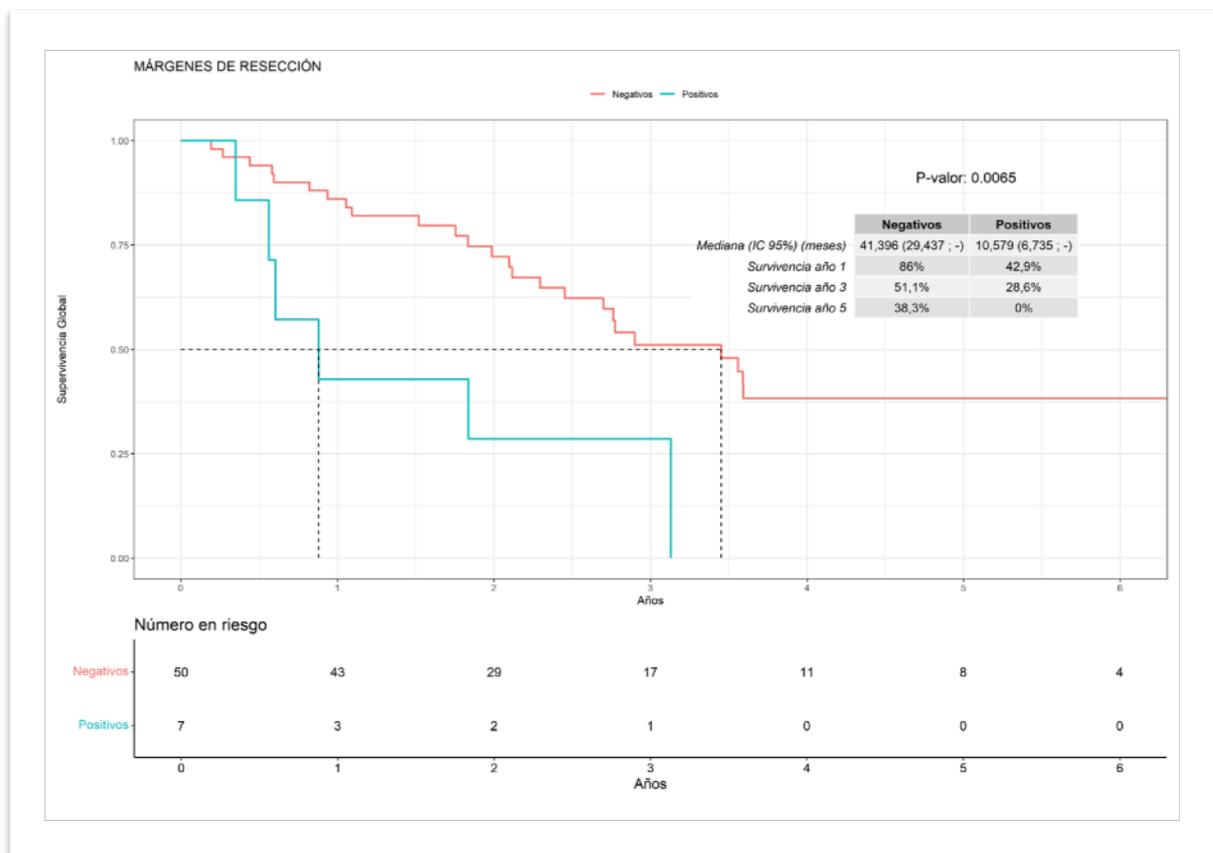


Figura 49: Análisis univariante. Curva supervivencia según márgenes de resección.

■ Radicalidad de la Resección (R0 vs R1-R2)

En todos los estudios analizados, la radicalidad de la resección es uno de los factores que más influyen en la supervivencia.

Quisimos analizar si estos datos se confirmaban también en nuestra cohorte. Dividimos entre aquellos pacientes con cirugía radical macro y microscópica (R0) vs el grupo donde no existía una cirugía radical por afectación micro o macroscópica (R1 + R2).

En los pacientes con cirugía radical R0, hallamos una supervivencia mediana de 41.3 meses con una Sv1a, Sv3a y Sv5a de 86.5%, 51.8% y 38.8% respectivamente. En contra, los pacientes con cirugía R1 o R2 presentaban una mediana de supervivencia de casi 7 meses (6.99) con una Sv1a, Sv3a y Sv5a de 33.3%, 16.7% y 0% respectivamente. Las diferencias encontradas fueron estadísticamente significativas con un p-valor de 0.0002). (Figura 50)

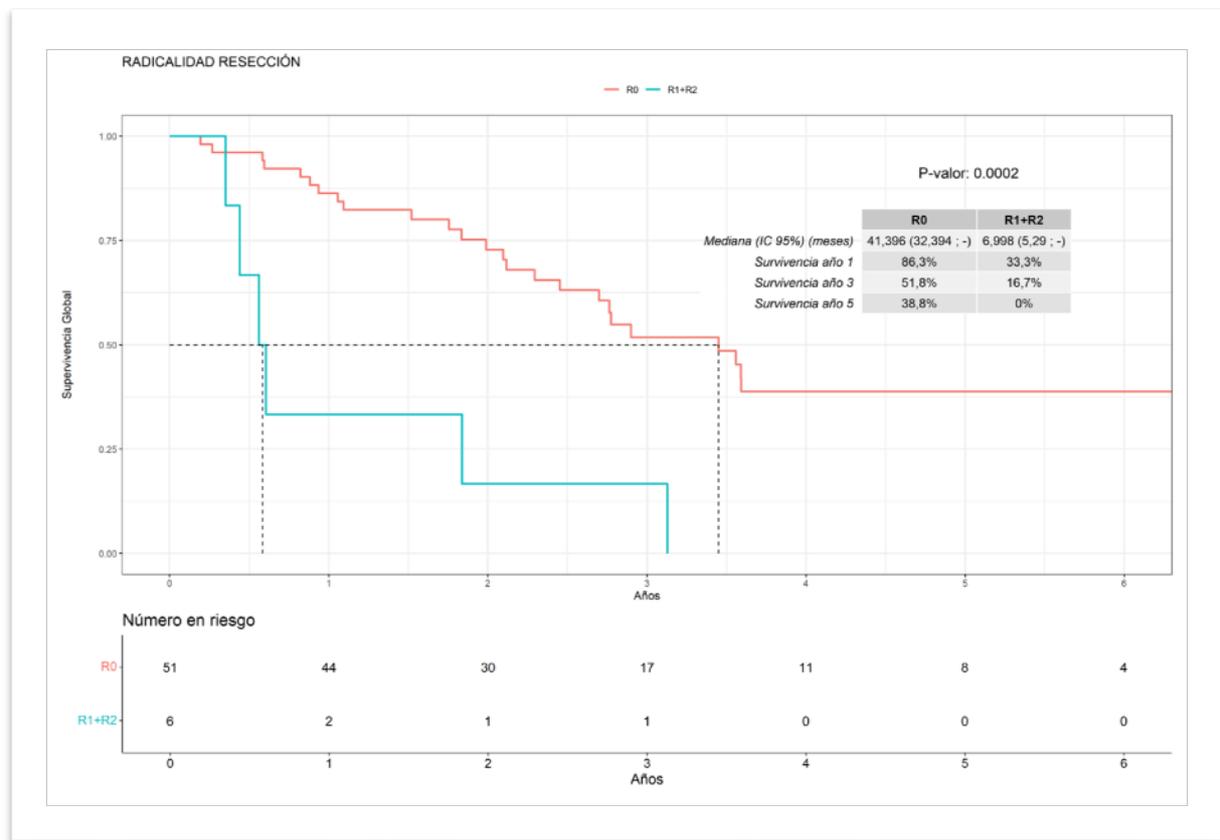


Figura 50: Análisis univariante. Curva supervivencia según radicalidad de la resección.

6.3.- Análisis univariante de factores que influyen en la Supervivencia Libre de Enfermedad (recurrencia)

Definimos cómo supervivencia libre de enfermedad (SLE) la supervivencia en aquel tiempo en meses comprendido desde la cirugía de resección pulmonar de metástasis hasta la aparición de una recidiva, sea pulmonar, extrapulmonar o ambas.

Para ello se analizó la SLE de la cohorte de nuestros pacientes, y posteriormente se hizo un análisis univariante para saber qué factores de los analizados, podían influir de forma negativa en la SLE.

Hallamos una mediana de SLE de 7 meses, con una Sv1a de 26.3%, Sv 3a de 13.25% y Sv5a de casi 9%. (Figura 51)

A continuación se detallan uno a uno los factores estudiados.

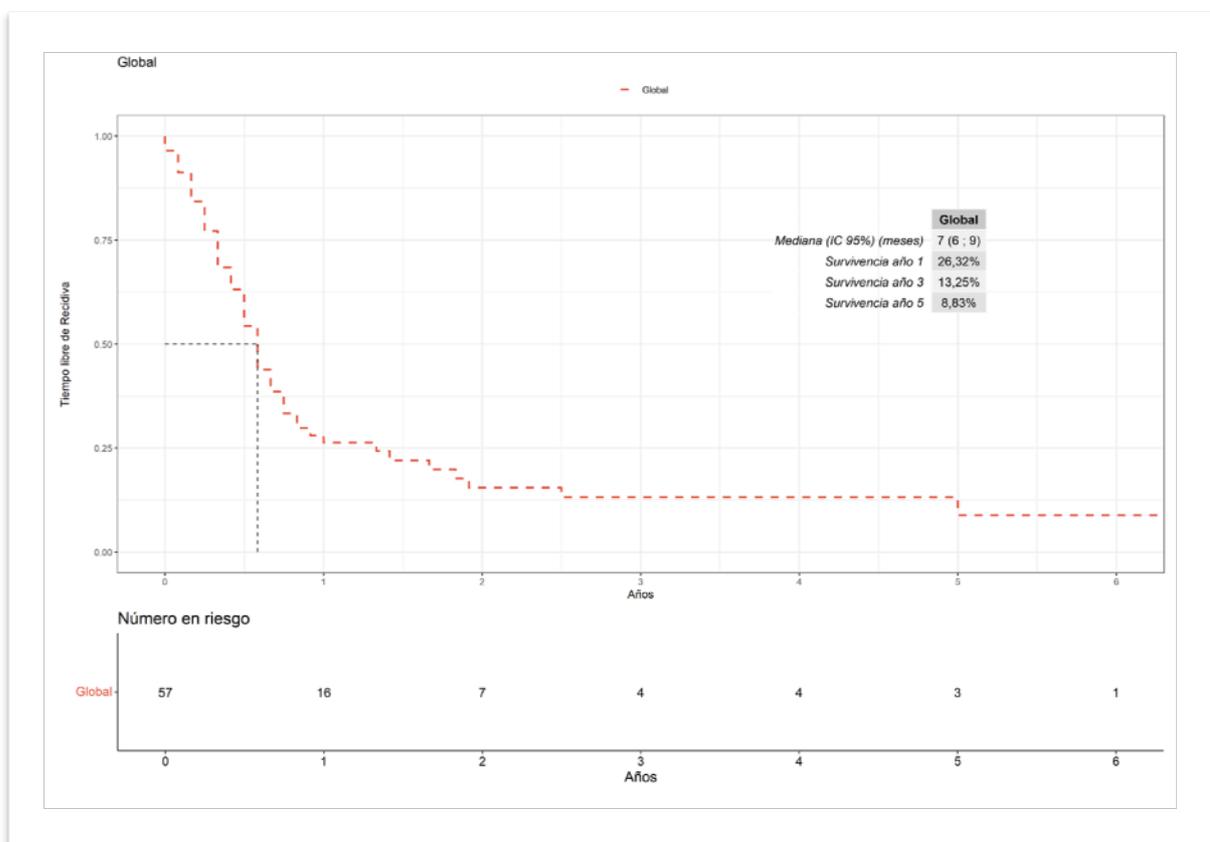


Figura 51: Kaplan-Meier para SLE.

■ Tipo Sarcoma (Óseo vs Partes blandas)

Se analizó la diferencia entre la SLE del sarcoma óseo versus el SPB, hallando una mediana de SLE para sarcoma óseo de 8 meses comparando con 7 meses de mediana en SPB. Las Sv1a, Sv3a y Sv5a en el SPB fue de 26.1%, 11.6% y 11.6%, comparativamente mejor que la Sv1a, Sv3a y Sv5a del sarcoma óseo que fue del 27.3%, 18.2% u 0% respectivamente. Las diferencias encontradas no fueron estadísticamente significativas (p-valor: 0.98). (Figura 52)

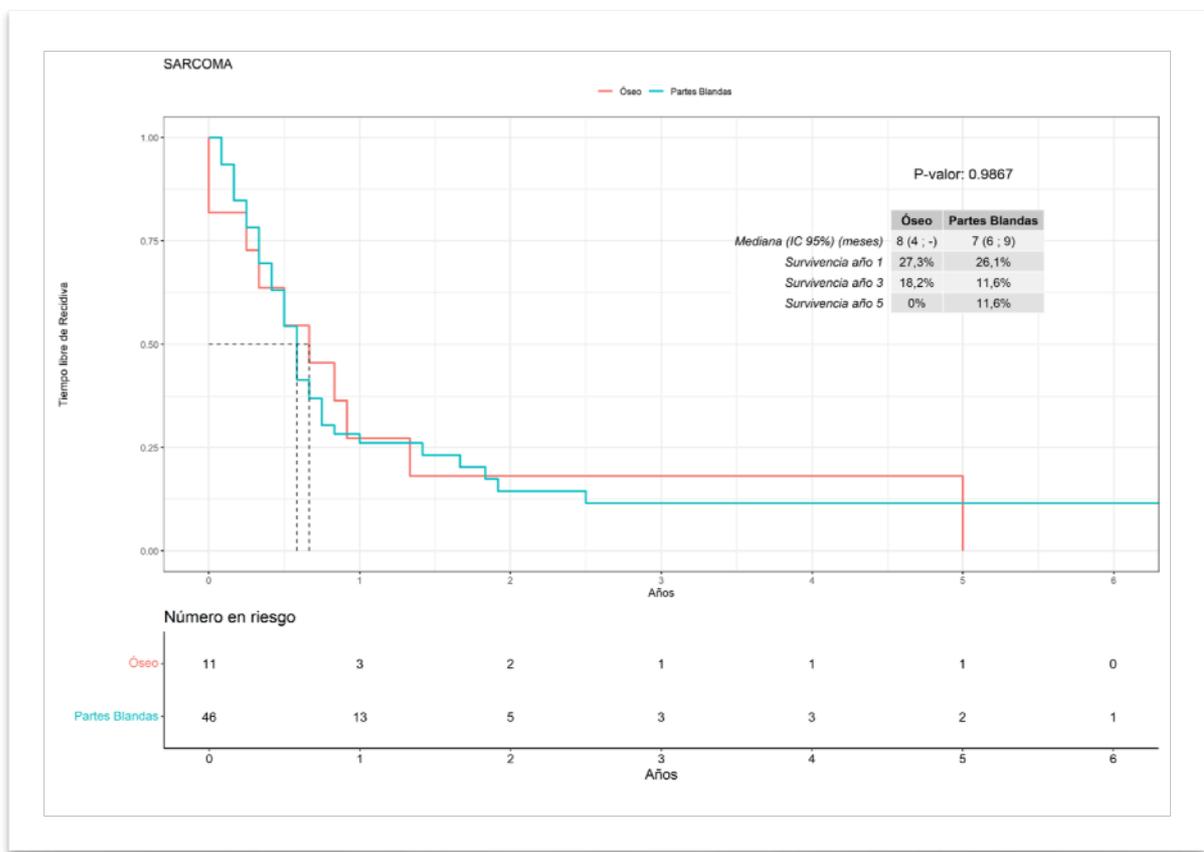


Figura 52: Análisis univariante. Curva SLE según tipo de sarcoma.

■ Momento de Aparición de la Metástasis (metacrónicas vs sincrónicas)

Las diferencias encontradas entre la SLE de las metástasis metacrónicas y las metástasis sincrónicas dieron estadísticamente significativas con una p-valor: 0.039. Así la mediana de SLE en la enfermedad metacrónica fue de 7 meses, comparando con los 6 meses de mediana de las M1 sincrónicas. La SLE Sv1a, 3a y 5a de la enfermedad metacrónica fue de 32.6%, 16.4% y 10.9% respectivamente. En los casos de M1 sincrónicas la SLE al año, 3a y 5a fue del 0%. Así podemos constatar, que todos los pacientes intervenidos de resección de metástasis pulmonares de sarcoma con enfermedad metastásica sincrónica, presentaban recidiva pulmonar y/ o extrapulmonar al año de la cirugía pulmonar. (Figura 53)

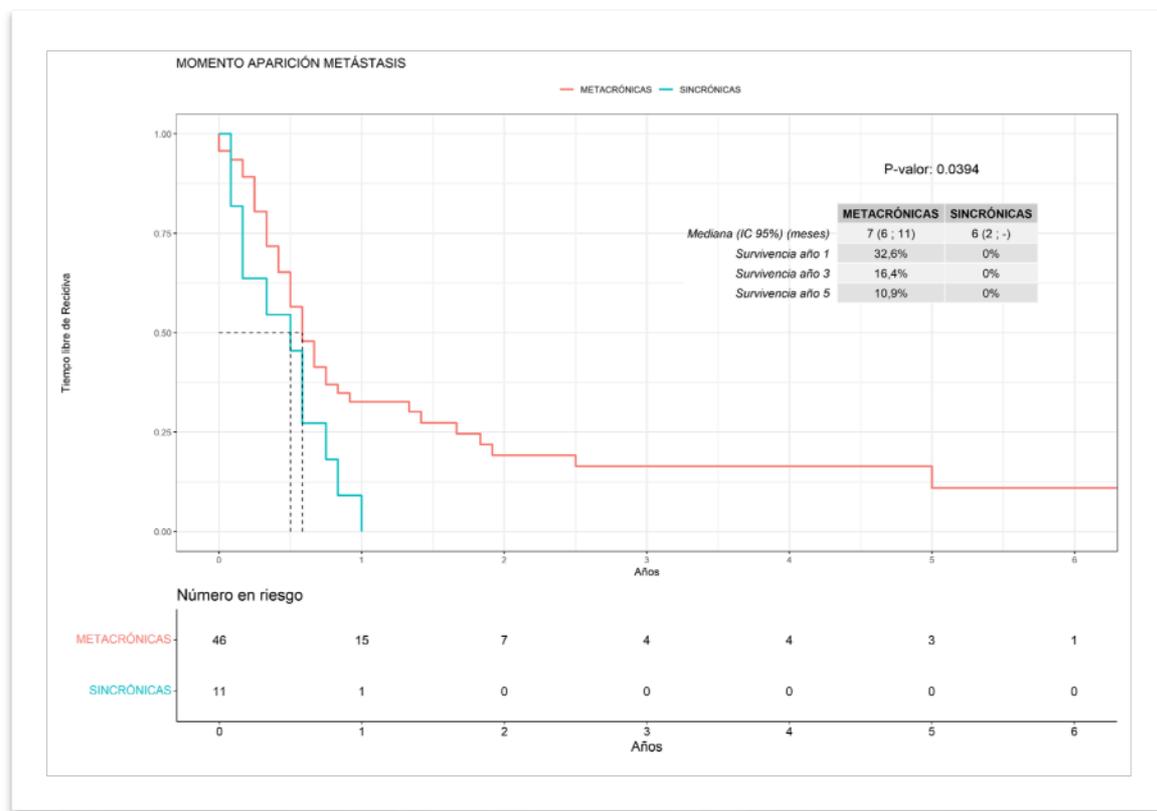


Figura 53: Análisis univariante. Curva SLE según momento de aparición de la metástasis.

■ ILE Tumor Primario a M1 (<12 vs ≥12 meses)

El intervalo libre de enfermedad entre el tumor primario y las metástasis pulmonares también influye en la SLE.

Así la mediana de SLE en pacientes donde la M1 pulmonar aparece antes de los 12 meses de diagnóstico del tumor primario es de 4 meses, versus los 8 meses de mediana en aquellos con tiempo entre el primario y las metástasis mayor a 12 meses.

La SLE al año de los pacientes con ILE ≥12meses fue de 34.3% mientras en los pacientes con ILE <12meses fue de 13.6%. A los 5 años, la SLE fue de 10.4% versus 13.6% (≥ 12m vs <12 m respectivamente). (Figura 54)

Este factor fue estadísticamente significativo con un p-valor de 0.04. Por lo tanto conocer el tiempo entre el diagnóstico del tumor primario y las metástasis pulmonares, nos debe ayudar a predecir el tiempo para la posible aparición de una recidiva.

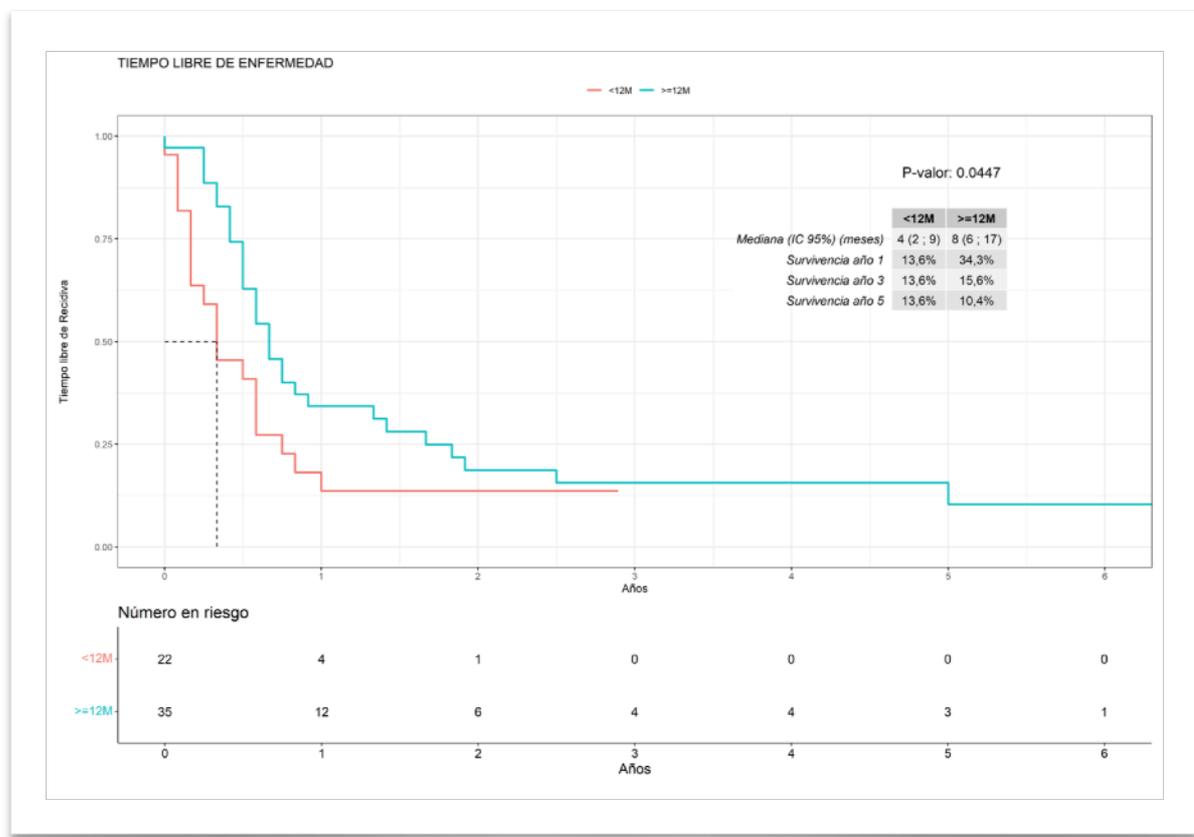


Figura 54: Análisis univariante. Curva SLE según momento TLE < o ≥ 12 meses.

■ Lateralidad Pulmonar (unilateral vs bilateral)

En el análisis univariante, la diferencia entre presentar la enfermedad pulmonar de forma unilateral o bilateral al diagnóstico, no fue un factor que influyera en la SLE.

Hallamos una mediana de SLE en la enfermedad unilateral de 6.5 meses comparando con la enfermedad bilateral, de 7 meses de mediana.

La SLE al año, 3 años y 5 años en enfermedad unilateral fue de 23.3%, 10% y 10% respectivamente, comparando con los valores de 29.6%, 17.8% y 8.9% (1a, 3a y 5a respectivamente) en la enfermedad bilateral. Las diferencias no tuvieron significación estadística (p-valor: 0.31). (Figura 55)

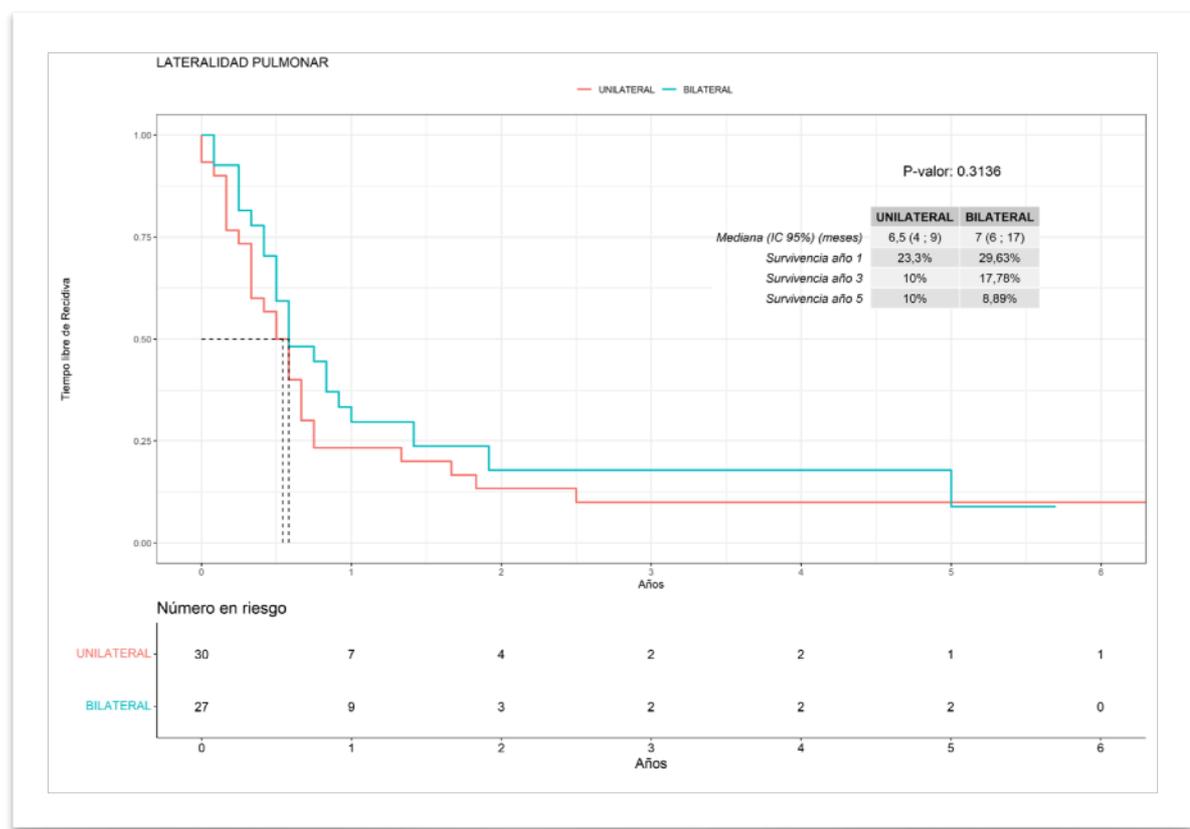


Figura 55: Análisis univariante. Curva SLE según lateralidad (unilateral versus bilateral).

■ Vía de Abordaje (toracotomía vs VATS)

La indicación de una vía de abordaje u otra no influyó en la supervivencia libre de enfermedad. En pacientes intervenidos mediante toracotomía observamos una mediana de SLE de 6 meses, comparando con 7 meses de mediana para VATS.

En la toracotomía la SLE al año, 3 años y 5 años es de 26.8%, 10.7%, 7.15% respectivamente; para VATS la SLE es la misma, del 25% al año, 3 y 5 años. Las diferencias no fueron estadísticamente significativas (p-valor: 0.61). (Figura 56)

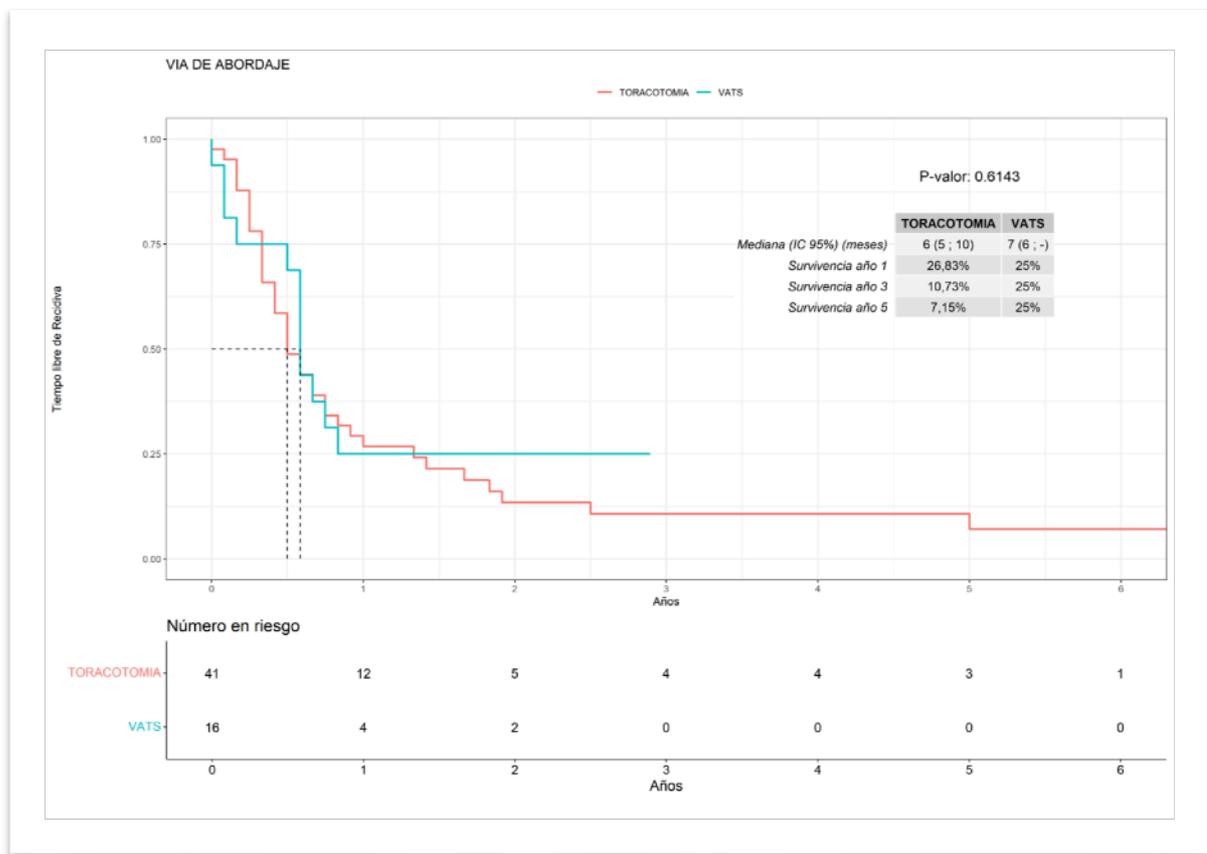


Figura 56: Análisis univariante. Curva SLE según vía de abordaje (toracotomía versus VATS).

■ Número de Nódulos Pulmonares (1-3 vs >3)

La resección de un mayor o menor número de metástasis pulmonares parece no tener influencia en la supervivencia libre de enfermedad. Analizamos si la variable afectaba en la evolución de los pacientes sobre incidencia de recurrencia.

Observamos una mediana de SLE de 7 meses tanto en los que resecamos de 1-3 lesiones metastásicas, como en las que se resecaron más de 3 lesiones. La supervivencia al año de los pacientes fue de 30.4% en las que se resecaban de 1-3 lesiones y del 9% en los que se resecaban más de 3. A los 5 años la SLE fue del 11.2% en los pacientes que presentaban hasta 3 lesiones y del 0% en los pacientes con más de 3 lesiones. Todo y observar una diferencia, esta no fue estadísticamente significativa (p-valor: 0.25). (Figura 57)

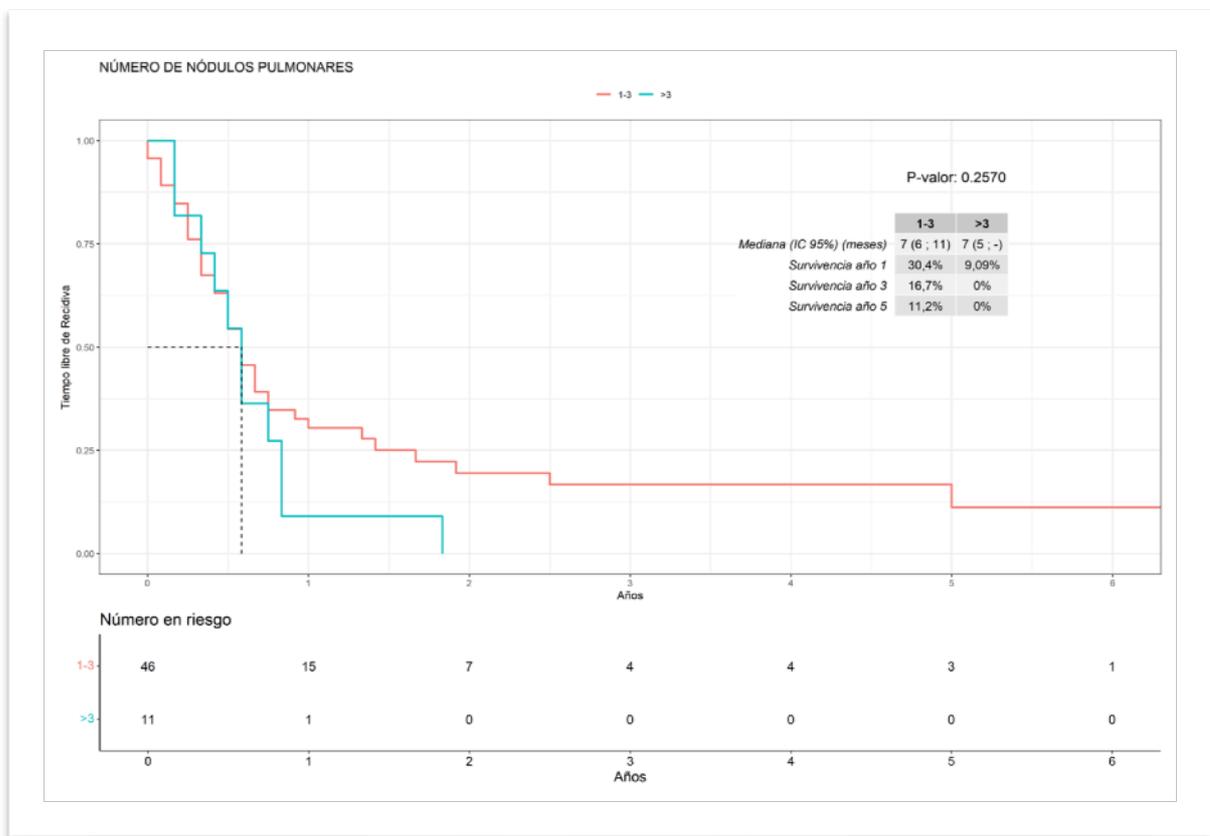


Figura 57: Análisis univariante. Curva SLE según número de nódulos pulmonares resecados.

■ Afectación Ganglionar

También se valoró la influencia de la afectación ganglionar sobre la SLE.

Hallamos una mediana de SLE de 7 meses en los pacientes sin afectación en comparación con los 5 meses de mediana en aquellos que si presentaban afectación ganglionar. Esta diferencia no fue estadísticamente significativa.

La SLE al año de los que no presentaban afectación ganglionar era del 28.3% en comparación a 0% en aquellos con afectación. Parecido ocurría al analizar la SLE a los 5 años, con valores de 9.5% vs 0% (sin afectación y con afectación ganglionar respectivamente). (Figura 58)

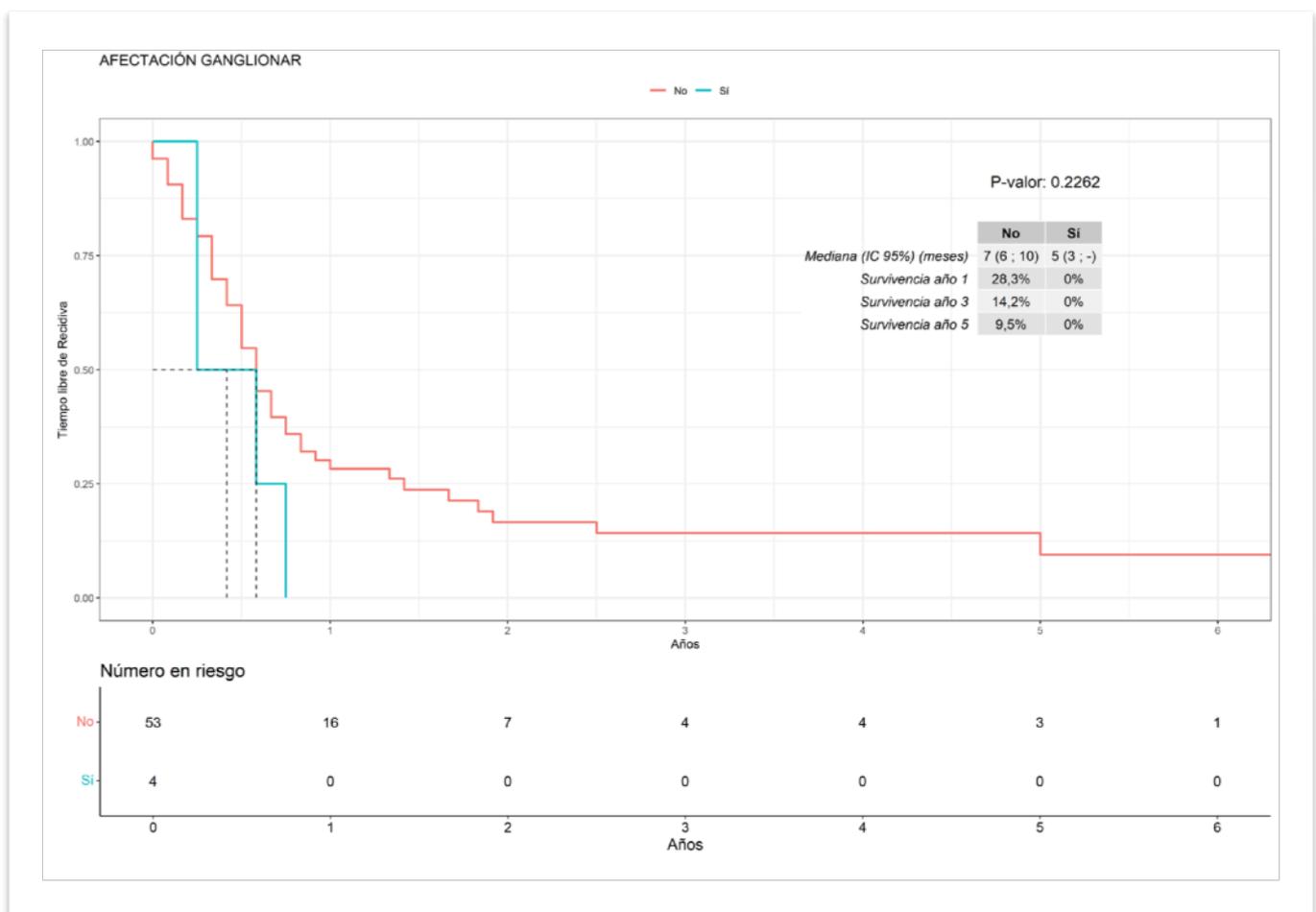


Figura 58: Análisis univariante. Curva SLE según afectación ganglionar.

■ Márgenes de Resección (Negativo vs Positivo)

La afectación de los márgenes de resección en el estudio definitivo postoperatorio parece tener una influencia en la SLE.

Observamos una SLE de 7 meses de mediana en aquellos con márgenes negativos comparando con los 3 meses mediana de SLE en los pacientes con márgenes afectos.

La diferencia fue estadísticamente significativa con un p-valor de 0.0017.

Los valores de SLE al año fue de 30%, 15.1% a los 3 años y 10.1% a los 5 años en aquellos pacientes con márgenes negativos. Con márgenes positivos la SLE fue 0% en todos los cortes de tiempo analizados. (Figura 59)

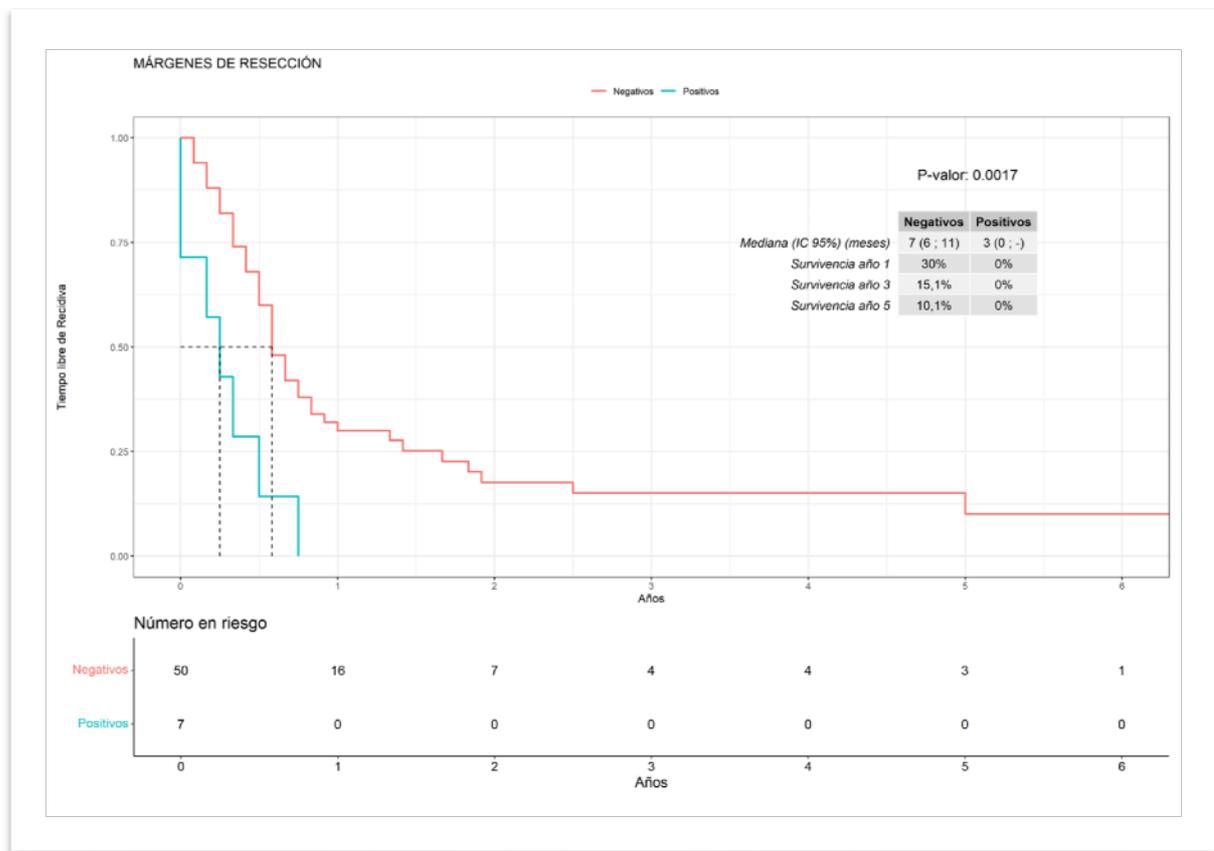


Figura 59: Análisis univariante. Curva SLE según márgenes de resección.

■ Radicalidad de la Resección (R0 vs R1-R2)

Por último, se realizó un análisis univariante de la variable radicalidad de la resección, para observar si realizar una cirugía R0 comparando con una cirugía R1 o R2 afectaba en la SLE.

Hallamos una SLE de 7 meses de mediana en aquellos pacientes R0 comparando con los 2.5 meses de mediana en aquellos R1 o R2, con una diferencia estadísticamente significativa, p-valor<0.0001.

La SLE al año, tres años y cinco años en los pacientes R0 fue del 29.4%, 14.8% y 9.9% respectivamente. En los pacientes R1 o R2 la SLE fue del 0%(Sv1a, Sv3a y Sv5a). (Figura 60)

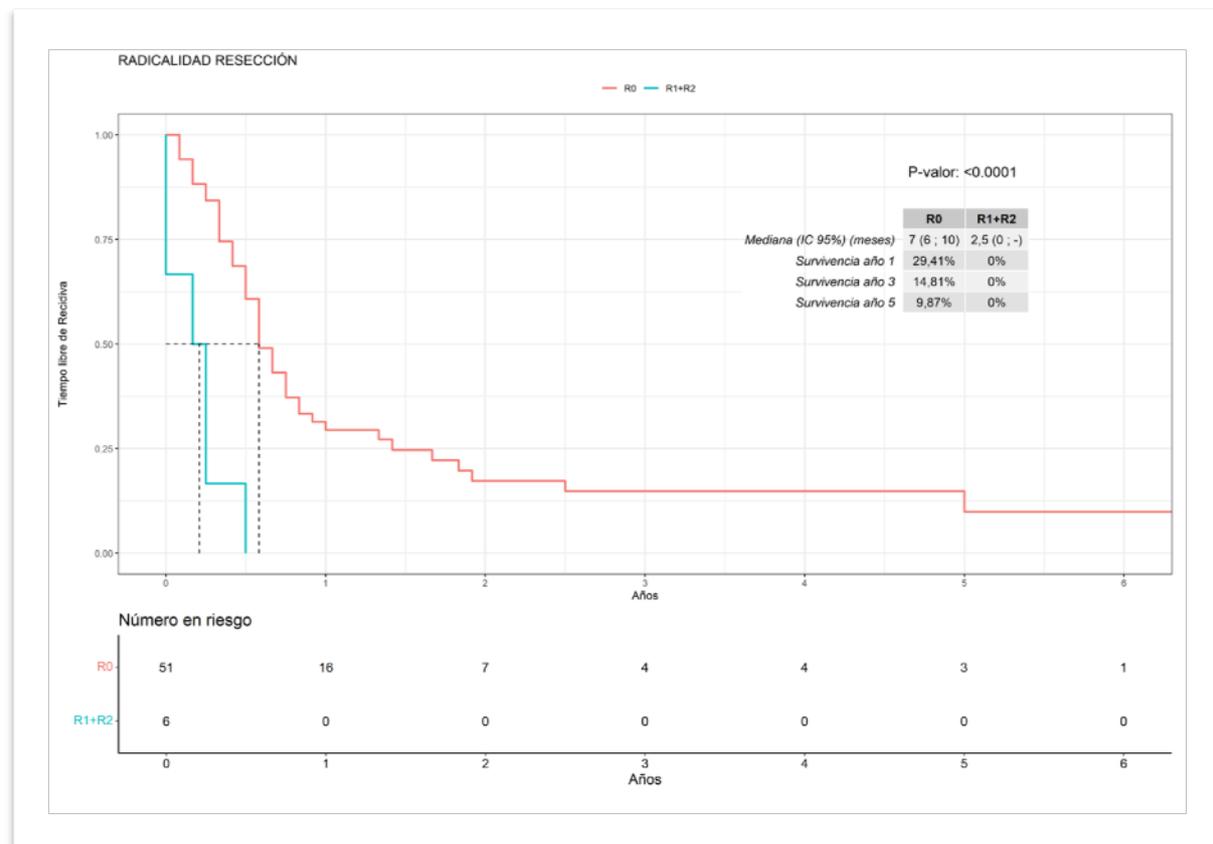


Figura 60: Análisis univariante. Curva SLE según radicalidad de la resección.

6.4.- Análisis multivariante. Factores pronóstico para Supervivencia Global

De todas las variables analizadas, se realizó un estudio multivariante Cox, incluyendo como posibles factores aquellos que en el análisis univariante previo por Kaplan-Meier tenían un p-valor inferior a 0,2, para predecir cuáles son los factores que son pronóstico para la supervivencia global.

Hallamos 3 factores con una significación estadística $p < 0.05$ y 1 valor con una $p > 0.05$, pero que presentaba una asociación clínicamente relevante con SG. Fueron factores pronóstico negativos sobre la SG en pacientes con metástasis pulmonares de sarcoma (Figura 61):

- Realizar una Resección NO radical
- Tiempo libre de enfermedad $< 12m$
- Afectación ganglionar
- Número de nódulos pulmonares > 3

Después del estudio multivariante encontramos una SG con una mediana de 33.2 meses. La Sv1a fue del 84%, 43% a los 3 años y Sv5a de 20%.

El estudio multivariante analiza el cociente de riesgo o Hazard Ratio, que es el riesgo relativo de que ocurra un evento en un grupo en comparación a otro. Un HR de 1 significa que no hay diferencia entre los grupos, un HR de 2 significa que hay un riesgo doble y un HR de 0,5 indica que hay la mitad de riesgo de que un evento ocurra en un grupo con respecto al otro. Es importante destacar que, a diferencia de las medias, el Hazard ratio es un buen predictor del efecto real de la variable en toda la población de pacientes. Por lo tanto puede predecir los factores pronóstico.

Según la HR la interpretación clínica en la SG es la siguiente (Figura 62):

- Pacientes con resección quirúrgica no radical, R1 o R2 presentan 6.9 (2.5 ; 18.7) veces más de riesgo de éxitus que los pacientes con resección radical R0.
- Pacientes con afectación ganglionar presentan 6.2 (1.9 ; 20.0) veces más de riesgo de éxitus que los pacientes sin afectación ganglionar.
- Pacientes con tiempo libre de enfermedad entre el tumor primario y la aparición de la metástasis pulmonar $< 12m$ presentan 2.8 (1.3 ; 6.1) veces más de riesgo de

éxitos que los que la metástasis pulmonar aparece después de los 12 meses del diagnóstico del tumor primario.

- Pacientes con número de nódulos pulmonares resecados >3 presentan 2,0 (0,8;4,7) veces más de riesgo que los pacientes con resección de 1 a 3 metástasis pulmonares de sarcoma.

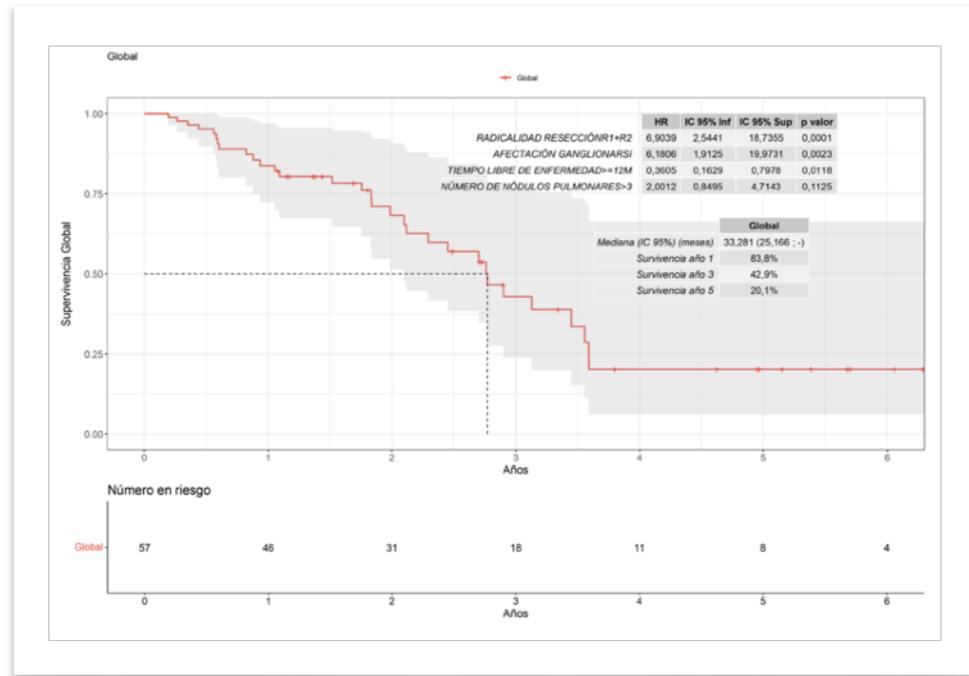


Figura 61: Análisis multivariante. Curva de supervivencia global según factores pronóstico.

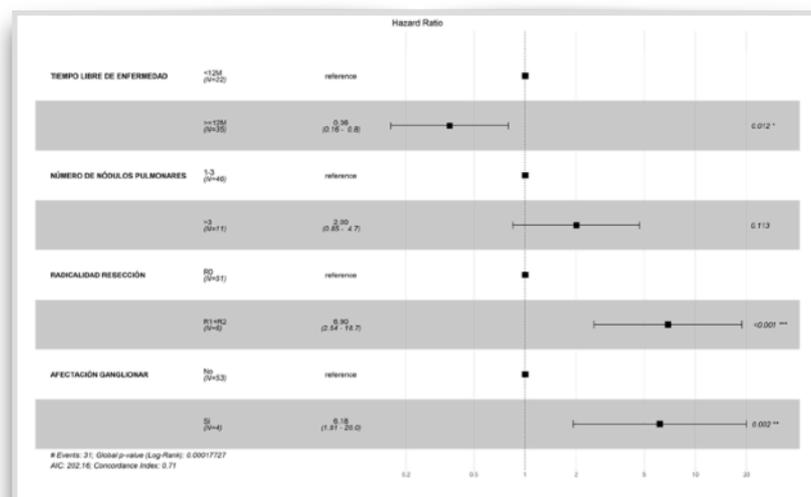


Figura 62: Análisis multivariante. Hazard Ratio de los factores pronóstico de SG.

6.5.- Análisis multivariante. Factores pronóstico para Supervivencia Libre de enfermedad

Para el análisis multivariante de los factores pronóstico para la supervivencia libre de enfermedad se realizó un estudio multivariante Cox, incluyendo como posibles factores aquellos que en el análisis univariante previo por Kaplan-Meier tenían un p-valor inferior a 0,2, para predecir cuáles son los factores que son pronóstico para la supervivencia libre de enfermedad o recurrencia.

Se observaron 3 factores pronóstico negativos, 2 factores con una significación estadística $p < 0.05$ y 1 factores con una $p > 0.05$, pero que presentaba una asociación clínicamente relevante con la SLE. Fueron factores pronóstico negativos sobre la SLE en pacientes con metástasis pulmonares de sarcoma (Figura 63):

- Realizar un resección NO radical (R1 o R2)
- Presentar un tiempo libre de enfermedad entre el tumor primario y la metástasis pulmonar $< 12m$
- Presentar una metástasis sincrónica.

Después del estudio multivariante encontramos una SLE con una mediana de 6 meses. La Sv1a fue del 9.3%, 2% a los 3 años y Sv5a de 0.73%.

Según el estudio multivariante podemos interpretar clínicamente la HR para la SLE (Figura 64):

- Pacientes con resección quirúrgica no radical, R1 o R2 presentan 13.3 (4.6 ; 38.4) veces más de riesgo de recidiva de la enfermedad que los pacientes con resección radical R0.
- Pacientes con tiempo libre de enfermedad ≥ 12 meses tienen menos riesgo de presentar recidiva que los pacientes que presenta la enfermedad antes de los 12 meses del diagnóstico. El riesgo es 48% veces menor, con HR 0.52 (0.23 ; 1.19).
- Pacientes con enfermedad metastásica sincrónica tiene 2.12 (0.84 ; 5.58) veces más riesgo de recidivar que los pacientes con enfermedad metacrónica.

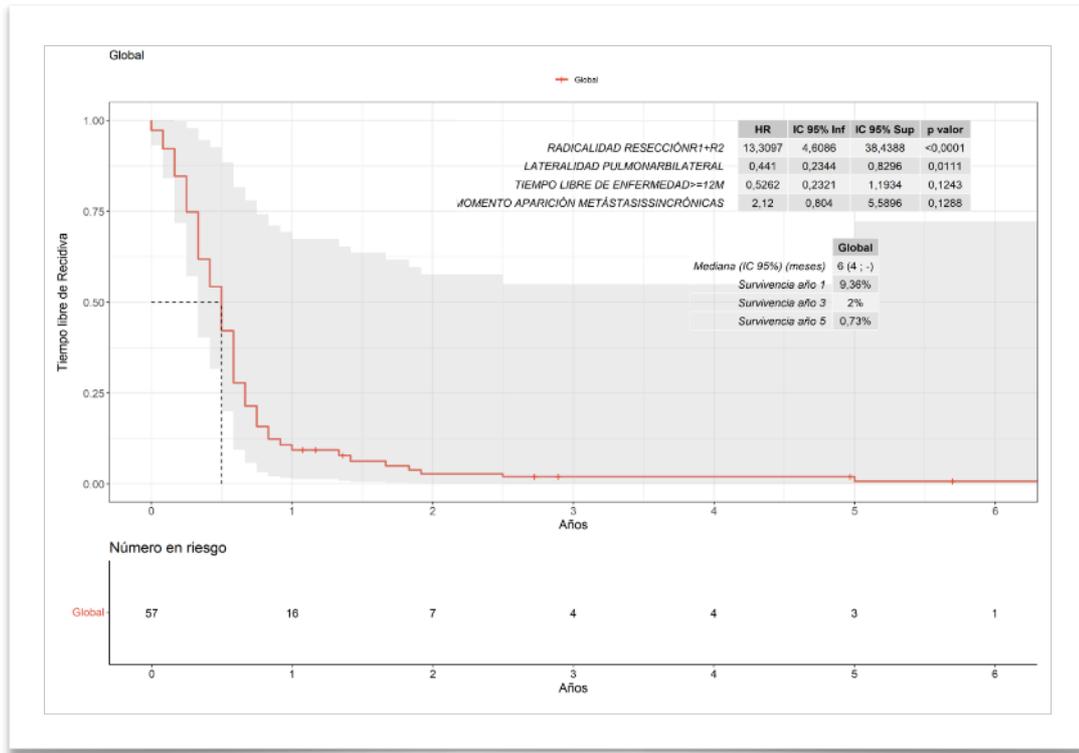


Figura 63: Análisis multivariante. Curva de supervivencia libre de enfermedad según factores pronóstico.

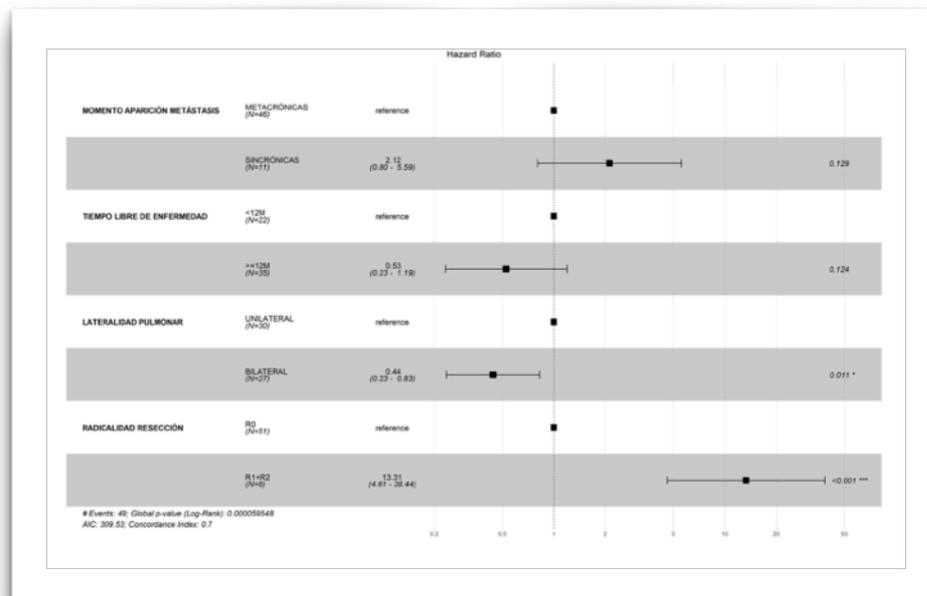


Figura 64: Análisis multivariante. Hazard Ratio de los factores pronóstico para SLE.

6.6.- Remetastasesectomías

Se analizó de forma descriptiva la cohorte de pacientes en las que se realizó una o varias remetastasesectomías. Se realizaron 11 remetastasesectomías en 9 pacientes, 4 hombres y 5 mujeres, con una edad media de 55.8 ± 7.6 (mediana 58 meses (41; 65 IC95% 51.3 ; 60.3)).

El tumor primario fue en 2 pacientes Sarcoma óseo (22.2%) y en 7 SPB (77.8%). Por subtipo histológico hallamos 3 LMS, 3 sarcomas sinoviales, 1 sarcoma endometrial, 1 condrosarcoma y 1 osteosarcoma fibroblático.

La localización del tumor primario fue en 5 de localización no en EE (55.5%), 3 de ellos de origen ginecológico (60%). El tamaño medio del tumor primario fue de 7.5 ± 3.3 cm. En 6 pacientes las metástasis pulmonares aparecieron de forma metacrónica con un ILE entre el tumor primario y la aparición de la primera M1 pulmonar, de 12 meses de mediana (0.0 ; 72.0), IC 95% (6.2 ; 37.1). Todos los pacientes a los que se realizó remetastasesectomía presentaban M1 unilaterales.

La vía de abordaje realizada fue 1 toracotomía (previamente tenía una VATS), 5 ReVATS (45.5%) y 5 Retoracotomías (45.5%). El tipo de resección realizada fue 4 segmentectomías anatómicas tipo wedge, una segmentectomía tipo Perelman, 4 resecciones pulmonares asociadas a resección de diafragma y/o pericardio y una bilobectomía.

El número de nódulos resecados fue 1 en 6 intervenciones (54.5%), 2-3 en 4 intervenciones y >4 nódulos en una ocasión.

Se realizó linfadenectomía en 4 pacientes. En los otros 7 no se realizó porque ya se había realizado previamente. Ninguna región ganglionar resultó positiva por tumor.

Se realizó una cirugía radical R0 en 10 pacientes (91%), los mismos que presentaron márgenes de resección pulmonar negativos en el estudio AP definitivo.

Los días de estancia media del hospital fue de $4.3. \pm 2.4$ días. Los días de retirada de drenaje de media fueron 2.4 ± 5.7 días.

En 2 intervenciones quirúrgicas se observaron complicaciones postoperatorias (18.1%), un hemotórax y un paciente con fiebre que mejoró con antibioterapia de amplio espectro.

Ningún paciente reingresó o presentó mortalidad en los 30 días postoperatorios.

Durante el seguimiento presentaron recidiva en siete ocasiones post remetastastomía. De éstos, en 3 ocasiones se presentó recidiva solo pulmonar, en 3 ocasiones recidiva pulmonar y extrapulmonar y en una ocasión solo recidiva extrapulmonar. Cabe destacar que hay cuatro pacientes que no presentaron recidiva durante el seguimiento después de la remetastastomía.

Fueron éxitos 4 pacientes (44.4%).

Se calculó por el método de Kaplan-Meier la supervivencia libre de enfermedad de las remetastastomías, hallando una SLE de 15.5 meses de mediana (10; -). Con una supervivencia libre de enfermedad al año, 3 años y 5 años de 50%, 25% y 25% respectivamente. (Figura 65)

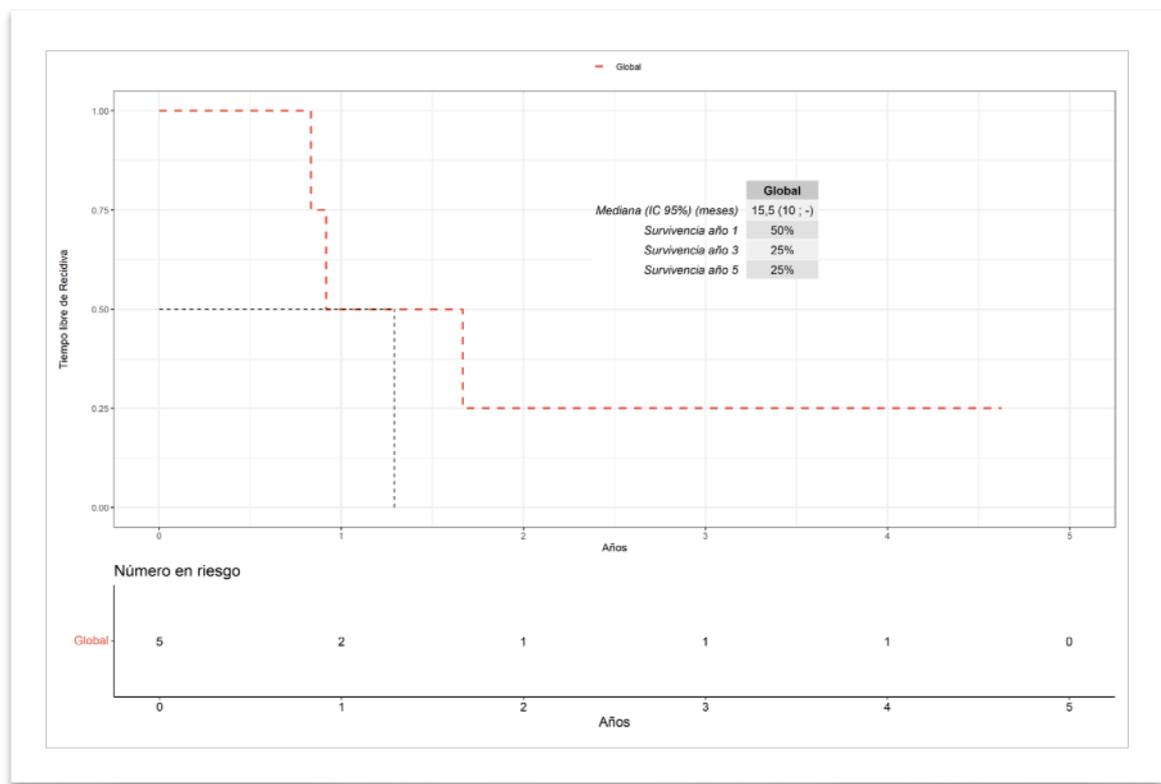


Figura 65. Análisis multivariante. Curva de supervivencia libre de enfermedad para las remetastastomías.

6.7 RESUMEN DE LOS RESULTADOS OBTENIDOS

Como resumen a los resultados comentados anteriormente se muestra una tabla sobre los factores que influyen negativamente en la SG y SLE, y aquellos factores pronóstico negativos para SG y SLE. (Tabla 57)

	SUPERVIVENCIA GLOBAL	SUPERVIVENCIA LIBRE ENFERMEDAD
ANÁLISIS UNIVARIANTE (influencia negativa en la supervivencia)	<ul style="list-style-type: none"> • Cirugía R1-R2 • Márgenes + • Afectación ganglionar • ILE <12m entre primario y primera M1 pulmonar 	<ul style="list-style-type: none"> • Cirugía R1-R2 • Márgenes + • ILE <12m • M1 sincrónica
ANÁLISIS MULTIVARIANTE (FACTOR PRONÓSTICO NEGATIVO PARA LA SV)	<ul style="list-style-type: none"> • Cirugía R1-R2 • Afectación ganglionar • ILE < 12m • Nódulos resecaados >3 	<ul style="list-style-type: none"> • Cirugía R1-R2 • ILE < 12m • M1 sincrónica

Tabla 57: Resumen de los factores que influyen y los factores pronóstico para SG y SLE.

DISCUSIÓN

7.- DISCUSIÓN

Desde las últimas dos décadas, la resección de M1 pulmonares de neoplasias primarias extra-pulmonares se ha convertido en una actividad esencial dentro de los servicios de Cirugía Torácica, llegando a ser en la mayoría de casos, la segunda indicación de resección pulmonar, después la indicación de resecciones por carcinoma broncogénico. [112] Así, este importante incremento de metastasectomías pulmonares ha llevado considerar esta cirugía como habitual, sin valorar adecuadamente su eficacia y su intención curativa en el contexto de la enfermedad oncológica sistémica. [113]

Inicialmente, la indicación de una metastasectomía pulmonar fue altamente criticada, de forma que en la década de los 90, los cirujanos torácicos defensores de la metastasectomía, como método de resección de metástasis pulmonares, fueron calificados como “cirujanos agresivos”. En este sentido, los grupos de cirujanos “negacionistas” consideraban que la resección de las metástasis pulmonares debía ser entendida como un tratamiento exclusivamente paliativo, y que por tanto, esta agresión quirúrgica, por un lado, no aportaba beneficio alguno en relación a la supervivencia de los pacientes, y por otro, podía asociarse a una no despreciable morbimortalidad postoperatoria en estos pacientes. [114]

La OMS define el tratamiento paliativo como el “enfoque que mejora la calidad de vida de pacientes y familias que se enfrentan a los problemas asociados con enfermedades amenazantes para la vida, a través de la prevención y alivio del sufrimiento por medio de la identificación temprana e impecable evaluación y tratamiento del dolor y otros problemas, físicos, psicológicos y espirituales”. En los últimos años, diferentes estudios muestran que la resección quirúrgica de metástasis pulmonares mediante una metastasectomía debe ser considerada como una cirugía con intención curativa y no paliativa. [115]

Así, Nemeth et al., en el 2020, ponen de manifiesto este cambio en el manejo de las M1 pulmonares quirúrgicas. Estos autores analizan de forma comparativa dos periodos, el primero entre 2006-2010 con 55 pacientes, y el segundo entre 2014-2018 con 115 pacientes. No observaron diferencias en cuanto a la proporción de los tipos de tumores primarios y la mediana de SG a los 5 años, siendo del 41% para ambos grupos. La proporción de pacientes sometidos una metastasectomía pulmonar aumentó más del doble en el segundo periodo, así como de forma

significativa la proporción de metastasectomías realizadas mediante un abordaje mínimamente invasivo (VATS) (5,3% vs 64,9%).[116] Se supone que estas diferencias se basaron en una mejor selección de los casos y en la universalización de la metastasectomía pulmonar.

Cuando actualizamos una revisión bibliográfica, encontramos más de 500 artículos publicados sobre el tratamiento quirúrgico de las M1 pulmonares. Las conclusiones que aportan la mayoría de ellos se basan en resultados de series retrospectivas alargadas en el tiempo, sin un excesivo tamaño de las cohortes (< 80 pacientes en su mayoría), con pacientes muy heterogéneos en cuanto sus características clínicas y del tumor primario, e incluyen pacientes muy seleccionados para recibir un tratamiento quirúrgico dirigido, y excluyendo pacientes donde el beneficio de la cirugía era cuestionado. Por esta razón, es lícito dudar de si el beneficio de la metastasectomía era debida al efecto de la propia cirugía, o bien a la selección de los pacientes. [117]

En la actualidad, la estrategia terapéutica óptima para pacientes con M1 pulmonares, en especial de sarcoma, debe ser establecida en un contexto de un EMD. Así, esta cirugía puede ser valorada de forma individual para cada paciente, y asociarla o no a otras estrategias terapéuticas (QT neoadyuvante, técnicas ablativas etc.), en función de las características propias del tumor, del paciente y de la ubicación de la enfermedad metastásica. La correcta selección de pacientes para ser sometidos a una resección de M1 pulmonares de sarcoma es fundamental, pues alrededor del 20-30% de los pacientes sometidos a una metastasectomía pulmonar tendrán la opción de una buena supervivencia a largo plazo. Sin embargo, hasta la fecha faltan estudios clínicos multicéntricos aleatorizados que describan claramente el beneficio clínico real de esta cirugía. [118]

Es en este sentido, nuestro estudio tiene por objetivo identificar factores de buen pronóstico relacionados con el estatus patológico de estos pacientes y con la cirugía propuesta. De esta forma, en función de sus resultados, se identificarían de forma preoperatoria los pacientes claramente beneficiarios de una metastasectomía.

El análisis de los resultados obtenidos en nuestro estudio, ha demostrado como importantes los siguientes factores pronóstico :

- En relación a SLE, el momento de aparición de las metástasis (sincrónicas versus metacrónicas), el intervalo libre de enfermedad y la radicalidad de la cirugía fueron claros factores pronóstico.
- Para SG, el intervalo libre de enfermedad entre el diagnóstico del sarcoma y la aparición de las metástasis pulmonares, una cirugía radical R0, el número de lesiones pulmonares resecaadas y la afectación ganglionar resultaron ser factores pronóstico estadísticamente significativos
- En relación a la SLE y SG, no fueron factores pronóstico el subtipo patológico de sarcomas, la vía de abordaje quirúrgica, el tipo de resección realizada, o la administración de una QT neoadyuvante o adyuvante a la cirugía. A continuación, en función de lo comunicado en la literatura y de los resultados obtenidos en nuestro estudio analizamos estos factores:

7.1.- Subtipo histológico.

Recientemente, en mayo 2021, un estudio de Gusho et al [119], analiza los resultados de los pacientes con metástasis pulmonares de sarcoma sometidos a metastasectomía pulmonar, en comparación con los pacientes que se sometieron exclusivamente a un tratamiento médico. Se trata de una serie retrospectiva 565 pacientes con metástasis pulmonar aislada y confirmada, identificada a partir de la base de datos Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER). Se realizó un emparejamiento por propensión para seleccionar por un lado los pacientes con resección pulmonar, y por otro, los sometidos a tratamiento médico. Entre los primeros pacientes, sometidos a una resección pulmonar, la mediana del ILE fue más larga en los pacientes cuyo origen fue un sarcoma óseo primario, en comparación con el ILE cuyo origen fue un sarcoma de partes blandas (p: 0,014) (Figura 66).

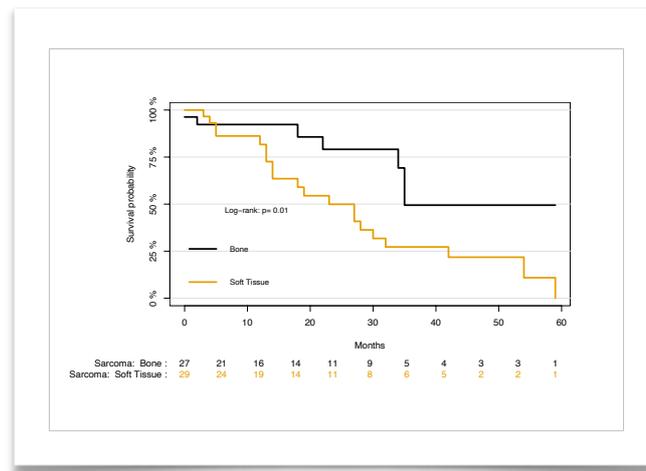


Figura 66: Kaplan-Meier para análisis de supervivencia que demuestra una mejor SLE para sarcomas óseos que para sarcomas de partes blandas [119].

Estudios recientes[118,120-121], muestran que el leiomioma y el osteosarcoma son los subtipos de tumores primarios metastásicos más frecuentes. Este perfil es relativamente similar al observado en nuestra práctica clínica habitual de los pacientes con sarcomas. En nuestra serie, debido a la N, no se ha podido evaluar el impacto del subtipo histológico sobre la supervivencia global y la supervivencia libre de enfermedad.

La importancia del subtipo de sarcoma ha sido valorada de forma muy variable como un factor pronóstico de supervivencia. Hay grupos que recomiendan preferentemente la realización de una metastasectomía en los pacientes jóvenes con un osteosarcoma o un sarcoma de Ewing, en comparación con un paciente anciano con SPB avanzado [120]. Un estudio publicado en 2015 por Lin et al. evalúa 155 pacientes sometidos a metastasectomía pulmonar, por sarcoma óseo (n=47) y por SPB (n=108), observando una SG más larga en los pacientes con un osteosarcoma o leiomioma en relación a los pacientes con un liposarcoma o un sarcoma sinovial (Figura 67).[120] En la misma línea, otros autores que analizan series de metastasectomía en SPB, sugieren que los pacientes con leiomioma avanzado tienen una mejor supervivencia en comparación con pacientes con rhabdomioma, sarcoma alveolar de partes blandas, histiocitoma fibroso maligno, liposarcoma y tumor maligno de la vaina nerviosa.[105, 120] Sin embargo, otros estudios que no muestran estas diferencias de supervivencia entre los diferentes subtipos de SPB.[106]

Como ya hemos comentado, en nuestra serie, el subtipo histológico más frecuente han sido los SPB frente al sarcoma óseo (46 pacientes SPB y 11 un sarcoma óseo). Dentro de los SPB el más frecuente fue el leiomioma (35%) seguido del sarcoma sinovial, sarcoma pleomórfico y sarcoma epitelioides (11%, 9%, y 9% respectivamente). Dentro de los sarcomas óseos el más frecuente fue el osteosarcoma. Con menos frecuencia encontramos el osteosarcoma fibroblástico, el osteosarcoma osteoblástico y el condrosarcoma. No se encontraron diferencias en relación a la SLE y SG entre los dos grupos.

7.2.- Vía de abordaje

El objetivo principal de la cirugía de las metástasis pulmonares es conseguir la resección completa de todas las lesiones pulmonares, visualizadas o no en los estudios de imagen preoperatorios. En relación a esta premisa, aparece una gran controversia sobre cuál es el tipo de abordaje quirúrgico más adecuado en la cirugía de M1 pulmonares. De este modo, encontramos autores que propugnan un abordaje quirúrgico abierto (toracotomía, esternotomía media o esternotomía transversa (Clamshell), y otros son defensores de un abordaje videotoracoscópico (VATS y sus modificaciones).

El principal argumento esgrimido por los defensores de un abordaje abierto es la importante discrepancia detectada entre el número de lesiones observadas en las pruebas preoperatorias radiológicas y las M1 pulmonares finales reseccionadas. Teóricamente, el abordaje abierto permite la completa palpación pulmonar y localizar ese porcentaje de M1 pulmonares ocultas. En los últimos trabajos publicados, la tasa de discrepancias entre la TC helicoidal de última generación (cortes de 3 a 5 mm) y los hallazgos patológicos en el abordaje quirúrgico abierto, oscilan entre un 15 y 25% de los pacientes.[122-124] Este porcentaje justificaría, a priori, un abordaje quirúrgico abierto que permitiera una adecuada palpación bimanual del pulmón, y consecuentemente, detectar todas las lesiones metastásicas existentes. Esto es especialmente relevante en determinados subtipos histológicos sarcomas como los SPB y los osteosarcomas.[123]

Ya en 1983, Johnston et al. publicaron uno de los primeros trabajos donde reflejaban su experiencia en el abordaje mediante una esternotomía para la realización de metastasectomía pulmonar sobre una serie de 46 pacientes; en 40 de ellos el origen primario era un SPB. Con un total de 53 esternotomías medias realizadas, encontraron por un lado un total de 53% más de nódulos pulmonares que los observados preoperatoriamente en las TC, y por otro, en un 61% de los pacientes con enfermedad bilateral cuando se creía unilateral en los estudios preoperatorios.[125] Posteriormente Roth et al. en 1986, realizaron 78 abordajes mediante esternotomía en pacientes con SPB, resecando una media de 9,5 nódulos pulmonares por paciente. El 38% de los pacientes, diagnosticados de enfermedad unilateral en el estudio preoperatorio, presentaron enfermedad bilateral tras la exploración quirúrgica mediante la esternotomía.[126]

Estos resultados si bien sorprendentes, son esperables en el sarcoma, pues es el tumor metastásico con mayores discrepancias radiólogo-patológicas demostradas.[127] El elevado porcentaje de lesiones metastásicas de sarcoma no detectadas preoperatoriamente, parece confirmar la necesidad de palpar todo el pulmón al realizar una metastasectomía. En 1995 otro estudio, publicado por Rush et al. concluía que para realizar una resección completa de todas las metástasis pulmonares era necesario realizar un abordaje abierto, ya fuera mediante toracotomía, esternotomía o “clamshell”. [128]

En 1996 Patricia McCormack publicó un estudio sobre el interés o no de un abordaje mínimamente invasivo como es la toracoscopia. Se incluyeron pacientes candidatos a metastasectomía pulmonar de un tumor primario heterogéneo, con 1 o 2 lesiones unilaterales sospechosas en el TC helicoidal, susceptibles de una resección quirúrgica. En un primer momento, los pacientes eran operados mediante un abordaje videotoracoscópico, resecando todas las lesiones pulmonares que fueran descubiertas mediante dicha exploración. Posteriormente y durante el mismo acto quirúrgico, se procedía a la realización de una toracotomía estándar para una exploración pulmonar manual. El estudio estaba diseñado para un reclutamiento de 50 pacientes, sin embargo, se suspendió tras la inclusión de 18 pacientes ya que en el 56% (10/18) de los procedimientos se descubrieron M1 pulmonares no detectadas mediante la exploración videotoracoscópica. En sus conclusiones, relegan definitivamente el abordaje toracoscópico únicamente como método

diagnóstico ante la presencia de dudas ante nódulos pulmonares.[14] Como curiosidad cabe mencionar que la Dra. Patricia McCormack fue la primera mujer en incorporarse a un servicio de cirugía torácica en 1976, y entre las primeras mujeres en ser miembro de la Asociación Americana de Cirugía Torácica (AATS). Originalmente fue monja en la Orden Maryknoll, ayudando a fundar un hospital misionero en Hong Kong antes de emprender una formación especializada en cirugía torácica en Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC).

Posteriormente en el año 2009, Cerfolio et al. realizaron un estudio en 57 pacientes afectos de diversos tumores primarios, candidatos a metastasectomía por presentar lesiones pulmonares descubiertas en el seguimiento con TC helicoidal y PET-TC, y consideradas preoperatoriamente como factibles para una resección por vía toracoscópica (VATS). Todos los pacientes fueron sometidos a una toracotomía abierta. El 37% de ellos presentaban nódulos adicionales descubiertos mediante palpación pulmonar, aunque sólo en el 18% de los pacientes correspondían a nódulos malignos. Los nódulos malignos adicionales se encontraron con mayor frecuencia en pacientes con leiomiomasarcoma y osteosarcoma.[123]

En este mismo sentido, en 2012 Eckardt et al. publican un estudio sobre 37 pacientes con metástasis pulmonares, procedentes de diversos tumores primarios, sometidos a una resección de las mismas mediante VATS, y posteriormente sometidos en el mismo acto quirúrgico a una palpación quirúrgica tras una toracotomía. Estos autores encontraron 29 nódulos adicionales, de los cuales 6 eran M1, un cáncer de pulmón y 19 nódulos benignos. Sus conclusiones fueron que un porcentaje importante de nódulos metastásicos o no, hubieran pasado desapercibidos en un abordaje VATS.[129]

Numerosos estudios reflejan que la palpación pulmonar aumenta el número de nódulos pulmonares. Sin embargo, ninguno de estos trabajos estudiaba la influencia pronóstica derivada de este hallazgo y de la posibilidad de no reseccionar nódulos metastásicos ocultos.

Tras los inicios de la toracoscopia en la década de los 90, esta técnica se implementó progresivamente en todos los servicios de cirugía torácica, y paulatinamente en todas las áreas de patología de nuestra especialidad, tanto con fines diagnósticos como terapéuticos. La videotoracoscopia, al ser una técnica mínimamente invasiva, ha sido aceptada como el método de elección para muchos procedimientos quirúrgicos torácicos (biopsia pleural, simpatectomía, bullectomía...), y recientemente como método de abordaje para el tratamiento quirúrgico del carcinoma broncopulmonar. Sin embargo, existen importantes debates sobre su utilidad en patologías concretas, siendo una de ellas la resección de las M1 pulmonares con intención curativa [85].

Kang et al. en el año 2008 demostraron la precisión del TC multidetector, con reconstrucciones de 1mm para diagnosticar nódulos pulmonares metastásicos. Su sensibilidad en la serie estudiada fue del 97% por nódulo y del 96% por paciente en el grupo no osteosarcoma. Pero en el grupo de pacientes de tumores de estirpe sarcomatosa la sensibilidad solo fue de un 34% con un valor predictivo negativo del 38%. [127] A pesar de ello, son cada vez más los cirujanos partidarios de algún tipo de abordaje mínimamente invasivo. La encuesta de la ESTS publicada en 2008 por Internullo et al. así lo demuestra. Esta encuesta estaba dirigida a los miembros de la European Society of Thoracic Surgeons (ESTS) respecto al enfoque clínico de la metastasectomía pulmonar. [93] Para la mayoría de los encuestados (68%), la metastasectomía pulmonar representaba una proporción menor (0-10%) de su volumen clínico. La mayoría de los encuestados consideraban el tumor primario irresecable y una previsión de metastasectomía incompleta como contraindicaciones absolutas para la metastasectomía pulmonar (92% y 74%, respectivamente). La resección realizada con mayor frecuencia fue la cuña pulmonar (92%). El 65% consideraba necesaria la palpación del pulmón, mientras que el 40% utilizaba un abordaje toracoscópico con intención terapéutica.

Un reciente estudio realizado en los Países Bajos, mediante el uso de datos de la Auditoría Holandesa de Cáncer de Pulmón para Cirugía (DLCA-S) en el periodo 2012 - 2017, fue publicado por Van Dorp et al. en 2020. El estudio tuvo como objetivo definir en su medio cuál era la práctica actual para el tratamiento quirúrgico de M1 pulmonares. Se incluyeron para el análisis un total de 2.090 pacientes, distribuidos en 45 hospitales holandeses. La resección pulmonar mediante técnica mínimamente invasiva se realizó en el 74,1% de las ocasiones.

[130] En 2009 Carballo et al. [131] examinaron a 171 pacientes con metástasis pulmonares de diversos orígenes, de ellas el 47% eran sarcoma. De toda la serie, 135 pacientes se sometieron a toracotomía y 36 a VATS. La SG a los 5 años fue del 58,8 % en el grupo de toracotomía y del 69,6 % en el grupo de VATS. El subgrupo con mayor supervivencia incluyó pacientes con sarcoma sometidos a VATS. En el mismo año, Gossot et al. publicaron uno de los primeros estudios pronósticos donde se comparan los distintos tipos de abordaje empleados para la resección de metástasis pulmonares de origen sarcomatoso. En base a sus resultados, los autores concluyen que la VATS podría ser una buena opción, incluso en casos seleccionados de tumores de origen sarcomatoso, territorio éste clásicamente vetado a la cirugía endoscópica. [132]

En España los resultados obtenidos del grupo de estudio de metástasis colorrectales (GECMP-CCR-SEPAR) demostraron un manejo más conservador, pues solo en un 17% de los casos se realizó de un abordaje videotoracoscópico. En 11(34%) de los centros participantes no se realizó nunca un abordaje VATS. Probablemente este porcentaje se debe a que la recolección de casos fue cerrada en 2008, y la implementación generalizada de VATS en España es a partir del 2010. [133] En un reciente estudio, publicado en 2020 por Prenafeta et al., se compara la recurrencia pulmonar ipsilateral después de VATS o cirugía abierta en 211 pacientes intervenidos de M1 pulmonares: 75 pacientes (35,5%) se sometieron a VATS y 136 (64,5%) a cirugía abierta. La tasa de recurrencia pulmonar ipsilateral se comparó entre los 2 grupos, después de ajustar la puntuación de propensión emparejada en base a diferentes factores. La mediana del ILE fue de 22 meses en VATS y 19 en cirugía abierta. La SG a 5 años fue del 61,9% VATS vs 49,2% abierta. La recurrencia ipsilateral fue del 23,6% en VATS vs al 26,2% en cirugía abierta, por lo que no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.[134] De forma resumida y a partir de las series publicadas y comentadas, no existen claras diferencias entre la VATS versus toracotomía como vías de abordaje para el tratamiento de las M1 pulmonares.[135-137]

En nuestra experiencia, expresada en los resultados obtenidos del presente estudio, la vía de abordaje más utilizada fue la toracotomía (72%) frente a la VATS (28%). No obstante, se aprecia una clara variación tras la implementación habitual de la cirugía toracoscópica en nuestro centro a partir de 2018, observándose un

incremento del uso de VATS hasta el 50% en la resección de metástasis pulmonares de sarcomas.

Los pacientes que fueron diagnosticados preoperatoriamente de afectación metastásica bilateral, fueron sometidos o bien a una toracotomía o a una VATS bilateral secuencial, y nunca una toracotomía bilateral en el mismo acto, por representar un importante incremento de la agresividad quirúrgica. En un paciente, al no presentar factores de riesgo individuales, fue sometido a una VATS bilateral en el mismo acto operatorio, siendo dado de alta precozmente sin complicaciones. Este podría ser en el futuro un buen punto de partida para el tratamiento de las metástasis pulmonares bilaterales de sarcoma. El análisis estadístico sobre los distintas vías de abordaje demostró no tener implicaciones ni en la SLE ni tampoco en la SG (p-valor : 0.61 y 0.88 para SLE y SG respectivamente).

El hecho de que la cirugía VATS pueda conseguir la resección completa de la enfermedad endoscópicamente visible, no significa lo mismo que se haga una resección de la enfermedad pulmonar radiológicamente indetectable. Según los defensores del abordaje abierto, en la superficie tendríamos las M1 accesibles tanto para cirugía abierta como para VATS, luego nos encontraríamos con un porcentaje elevado de M1 ocultas accesibles únicamente a la palpación manual mediante toracotomía (que pasarían desapercibidas mediante VATS), y finalmente un pequeño porcentaje restante de M1 ocultas no accesibles bajo ningún abordaje quirúrgico. Sin embargo, la realidad podría ser diferente, de forma que en la superficie pulmonar tendríamos las M1 accesibles tanto por cirugía abierta como mediante VATS, luego habría “un mínimo porcentaje” de M1 ocultas accesibles sólo mediante la palpación pulmonar por toracotomía, y finalmente podría quedar un elevado porcentaje de M1 ocultas no accesibles bajo ningún abordaje quirúrgico. Este razonamiento se explicaría gracias a la “teoría del iceberg” en relación a la enfermedad radiológicamente indetectable (Figura 68).



Figura 68: Teoría del Iceberg para explicar la persistencia de enfermedad residual oculta . Imagen de la izquierda teoría según los defensores de la toracotomía y a la derecha según los defensores de la VATS. Imagen cedida por Dr. Embún.

En favor del abordaje mínimamente invasivo, algunos autores expresan el concepto de que la resección completa de todos los nódulos metastásicos palpables mediante cirugía abierta no debe ser siempre considerada como una “resección biológica completa” de todos depósitos metastásicos.[136] Esta preferencia por VATS, vendría ampliamente apoyada por las ventajas adicionales que esta vía tiene en comparación con la toracotomía: las heridas más pequeñas y estéticas, una menor pérdida de sangre peroperatoria, la disminución del dolor postoperatorio, un menor efecto sobre la inmunosupresión postquirúrgica, un porcentaje menor de complicaciones postoperatorias y una estancia hospitalaria más corta, son las ventajas más evidentes. Además, esta menor agresión quirúrgica contribuye a una recuperación postoperatoria más rápida, y a la administración sin demoras de una QT adyuvante, cuando esta está indicada.[137, 138]

Por último, comentar qué, gracias a que el abordaje quirúrgico VATS el pacientes puede conservar mejor su capacidad funcional pulmonar. Este hecho tiene una importante relevancia en el momento de plantear una recirugía ante la no infrecuente recidiva de las metástasis pulmonares de sarcoma.[139]

7.3.- Afectación ganglionar

La afectación ganglionar cómo factor pronóstico es otra de las situaciones controvertidas relacionadas con la metastasectomía pulmonar. No existe un claro criterio sobre si en la estrategia quirúrgica de la resección de unas metástasis pulmonares se debe incluir algún tipo de resección ganglionar, de disección y/o muestreo sistemático de los ganglios linfáticos hiliares y mediastínicos tras la metastasectomía y cómo debe plantearse el manejo posterior oncológico, si finalmente se confirma una afectación ganglionar.

Históricamente, la evaluación linfática no se indicaba de forma rutinaria, y si se realizaba era con la finalidad de buscar de forma selectiva ganglios sospechosos según las imágenes preoperatorias o tras los hallazgo intraoperatorios.

En el primer Registro Internacional de Metástasis Pulmonares, realizado en 1997 [50], se registraron más de 5000 casos. Con los resultados obtenidos nos cuestionamos las siguientes preguntas ¿cuál era la influencia de la afectación ganglionar en las metástasis pulmonares? ¿Su presencia era realmente un factor pronóstico con impacto en la supervivencia? ¿Deberíamos modificar nuestra actitud ante la sospecha de afectación ganglionar? No se puede sacar conclusiones científicamente adecuadas porque en este estudio solo al 5% de los pacientes se les realizó algún tipo de linfadenectomía. Años más tarde ocurrió lo mismo, tras un estudio/encuesta realizado por la ESTS [93]. El 65% de los encuestados contestó que consideraba la presencia de ganglios positivos como una contraindicación para la metastasectomía. No obstante, un porcentaje similar de los encuestados, rara vez o nunca realizaban una mediastinoscopia evaluadora de la extensión ganglionar antes de la metastasectomía. En el momento de la metastasectomía, el 55% realizaba únicamente un muestreo de ganglios linfáticos mediastínicos mientras que el 33% no realizaba ningún tipo de disección ganglionar. La conclusión fue que la linfadenectomía durante la metastasectomía pulmonar debía ser un requisito previo para lograr la resección completa o al menos para obtener una información de la extensión de la enfermedad y consecuentemente de su pronóstico. No obstante, esta linfadenectomía aún no se realiza de forma homogénea. Se ha observado que cuando se realiza una linfadenectomía sistemática o incluso un “sampling” ganglionar, se encuentra frecuentemente afectación ganglionar, siendo

positiva en más del 40% de los caso estudiados según histología del tumor primario.[140]

Al igual que las actuales pruebas de imagen (TC helicoidal y el PET-TC) no son suficientes para predecir la enfermedad pulmonar metastásica oculta, parece ser que tampoco son infalibles en el diagnóstico de sospecha de la afectación ganglionar hiliomediastínica en las metástasis pulmonares. Así, un estudio publicado por Seebacher G et al. en 2015, comenta que el porcentaje de afectación ganglionar no sospechada por TC y PET en metástasis pulmonares puede llegar al 17%, siendo superior al 18% en algunos subtipos de sarcomas.[80]

Ante esta perspectiva, la pregunta aún sin respuesta y que razonablemente se debería plantear sería: ¿Debemos realizar de forma rutinaria una linfadenectomía en pacientes candidatos a una metastasectomía pulmonar por metástasis de sarcoma? Analicemos la revisión sistemática realizada en 2012 por Treasure et al, con los datos de la *Thames Cancer Registry*, sobre la resección de metástasis pulmonares de sarcoma sobre un total 1196 pacientes recogidos en 18 estudios realizados entre 1991-2008. En los comentarios finales de la revisión se comunica que, en la cirugía de metastasectomía pulmonar por M1 de sarcoma, la linfadenectomía se había convertido en un ítem importante a tener en cuenta por parte del cirujano. No obstante, esta apreciación se emitió en base a que la disección ganglionar sistemática se practicaba "cuando al cirujano le parecía que era necesaria" sin especificar el sentido de este necesidad (Figura 69).[141]

Highest Surgery Code of Thames Cancer Registry sarcoma patients 1985–2008

	Bone		STS	
	N	Percentage	N	Percentage
Total removal of organ, or operation stated to be radical	145	8	3203	21
Partial or debulking operations on the primary tumour	648	35	4935	32
Lymphadenectomy	2	0.1	171	1
Non-tumour removing surgical treatment	160	9	245	2
Haematological procedure (eg, bone marrow transplant)	2	0.1	19	0.1
Investigative procedure only	298	16	2072	14
Type of surgery not known	11	1	59	0.4
No surgery recorded	581	31	4559	30
	1847	100	15263	100

STS, soft tissue sarcoma.

Figura 69: Datos de la Thames Cancer Registry sarcoma patients[141].

Si analizamos las series más grandes sobre resección pulmonar de sarcomas observamos que en la gran mayoría no realizan ningún tipo de linfadenectomía o biopsia ganglionar, y en aquellos que sí que se realiza, no se valida como un factor pronóstico o si se analiza, no se encuentran diferencias estadísticamente significativas (Tabla 58).

Autor	Año	N	Tipo sarcoma	Linfadenectomía	Ganglios linfáticos positivos	Factor pronóstico
Blackmon	2009	234	OS + SPB	No realizada	-	NE
Dear	2012	114	OS + SPB	No realizada	-	NE
Dosset	2015	120	OS + SPB	Sampling	-	NE
Dudeck	2019	33	OS + SPB	No realizada	-	NE
Gafencu	2017	327	OS + SPB	Si n=122	n=6	NDES
Giuliano	2016	53	SPB	Si n=24	n=0	NDES
Kang	2014	135	SPB	No realizada	-	NE
Lin	2015	155	OS + SPB	No realizada	-	NE
Mizuno	2013	52	OS + SPB	No realizada	-	NE
Okiror	2016	66	OS + SPB	No realizada	-	NE
Pfannschmidt	2006	50	SPB	DGS	n=14	NDES
Reza	2014	145	OS + SPB	No realizada	-	NE

Tabla 58: Series de pacientes intervenidos de metastasectomía pulmonar por sarcomas. Solo tres grupos presentaban algún tipo de linfadenectomía, pero la afectación ganglionar hiliomedial no fue estadísticamente significativa. OS: Osteosarcoma, SPB: Sarcoma partes blandas, DGS: disección ganglionar sistemática, NE: no evaluada, NDES: No diferencias estadísticamente significativas.

En nuestra serie, en 61(76,25%) de los pacientes sometidos a una resección quirúrgica de metástasis pulmonares de sarcoma se realizó algún tipo de linfadenectomía. En 59 casos (96.7%%) se realizó una disección ganglionar sistemática y una biopsia ganglionar tipo “sampling” en 2 (3.3%) casos. Entre los paciente en que no se realizó la linfadenectomia, un 8,75% eran pacientes sometidos a una remetastasectomía, en los que previamente ya se había realizado una linfadenectomía. El hecho de que en la serie estudiada se asociara una linfadenectomía a la mayoría de las resecciones de metástasis pulmonares, sea por abordaje abierto o toracoscópico, viene dado porqué en nuestro servicio, la disección ganglionar hiliomediastínica sistemática forma parte de todos los procedimientos oncológicos pulmonares mayores de forma protocolaria.

En nuestro estudio se detectaron 4 pacientes con afectación ganglionar hiliomediastínica (6.5%). En el análisis multivariante observamos que tener una afectación ganglionar hiliar y/o mediastínica es un factor pronóstico para la supervivencia global (HR 6.18 IC 95% 1.91; 19,9, p-valor: 0.0023). Para la SLE no se encontró una significación estadística (p-valor: 0.22).

Finalmente y en relación a la afectación ganglionar establecimos la siguiente pregunta: ¿En los pacientes con metástasis pulmonares de sarcoma, la afectación ganglionar depende del subtipo histológico del mismo?

En un estudio de Pfannschmidt et al. en 2006 [136], analizaron 50 pacientes tratados de metástasis pulmonares de sarcoma. A todos los pacientes les realizaban una disección sistemática de los ganglios linfáticos hilio-mediastínicos. La disección ganglionar sistemática incluyó los compartimentos de la toracotomía del lado derecho (paratraqueal superior derecho, paratraqueal inferior derecho, subcarinal, paraesofágico, ligamento pulmonar e hiliar) y los compartimentos del lado izquierdo (subaórtico, ventana aortopulmonar, paraaórtica, subcarinal, paraesofágica, ligamento pulmonar e hiliar). Se encontraron metástasis en los ganglios linfáticos hiliares y/o mediastínicos en 12 pacientes, mientras que 38 pacientes no tenían metástasis ganglionar. La supervivencia de los pacientes con afectación de los ganglios linfáticos fue del 27,2% y del 40,9% para los pacientes sin afectación metastásica de los mismos. En el análisis estadístico no se observaron diferencias estadísticamente significativas en relación a la SG, por lo que su afectación no se

consideró como factor pronóstico. El resumen de los subtipos histológicos se muestra en la tabla 59.

Histological type, thoracic lymph node involvement and histological grading			
		involvement)	sarcoma)
<i>Rhabdomyosarcoma</i>	10	3	6
<i>Malignant fibrous histiocytoma</i>	9	5	7
<i>Synovial sarcoma</i>	8	1	6
<i>Fibrosarcoma</i>	6	1	4
<i>Liposarcoma</i>	3	1	3
<i>Hemangiopericytoma</i>	3	0	3
<i>Neuroectodermal sarcoma</i>	3	1	2
<i>Nonclassified sarcoma</i>	3	1	2
<i>Ewing's sarcoma</i>	2	1	1
<i>Chondrosarcoma</i>	2	0	2
<i>Leiomyosarcoma</i>	1	0	1

Tabla 59: Afectación ganglionar según subtipo histológico de sarcomas [136].

Estos datos se asemejan a los de nuestra serie, donde los 4 pacientes que presentaron afectación ganglionar tenían como subtipo histológico un sarcoma epiteloide en 2 pacientes, en los otros dos, un fibromixosarcoma y un fibrohistiocitoma respectivamente, todos con alto grado de malignidad.

En los pacientes afectos de un sarcoma, la no realización de una linfadenectomía pudiera estar relacionada con la asunción de que estos tumores presentan una menor tendencia a la diseminación linfática en comparación con otras neoplasias malignas torácicas, en las que el porcentaje de pacientes con metástasis a los ganglios linfáticos mediastínicos es mayor.[82, 143] No obstante, la mayoría de autores están de acuerdo que, si bien se desconoce el efecto terapéutico de la linfadenectomía en los pacientes afectos de metástasis pulmonar es de sarcoma, la toma de muestras en forma de un “sampling” extenso o disección ganglionar sistemática en el momento de la cirugía, permite estadificar con mayor precisión el estadiaje oncológico de estos pacientes, y consecuentemente dirigir un tratamiento oncológico adecuado.[51]

7.4.- Tipo de resección pulmonar

Históricamente, el tipo de resección quirúrgica elegida para la extirpación de una metástasis pulmonar ha sido una resección pulmonar en cuña o segmentectomía atípica, con la idea de preservar al máximo el volumen pulmonar. En general, las M1 pulmonares, a diferencia del carcinoma broncogénico, tienden a situarse en la periferia del parénquima pulmonar en forma de múltiples nódulos, ya sean uni o bilaterales. Esta forma de presentación, junto a la alta probabilidad de la necesidad de una nueva resección por una recidiva metastásica pulmonar, ha consolidado la resección pulmonar limitada como el procedimiento quirúrgico estándar en la cirugía de M1 pulmonares.[83]

En este sentido, la segmentectomía anatómica implica una pérdida superior de parénquima pulmonar, por lo que se ha utilizado con poca frecuencia como tipo de resección pulmonar en las metástasis pulmonares. Así, las series publicadas registran una variabilidad de la segmentectomía anatómica como elección de tipo de resección pulmonar, de entre un 3% y un 23% de los casos. Su empleo, si bien puede resultar técnicamente más complejo, supone un aumento de resecciones metastásicas donde técnicamente no es posible una resección pulmonar en cuña. La segmentectomía puede evitar una lobectomía, especialmente en los paciente con un importante deterioro su estado funcional respiratorio, logrando así el doble objetivo de una resección completa de las metástasis y una menor afectación de la función pulmonar [144].

En un estudio de Lin et al. en 2015, con un total 102 pacientes, 69 (65,8%) pacientes fueron tratados mediante una resección en cuña, 27(17,4%) pacientes se sometieron a lobectomía y 6 (3,9%) pacientes requirieron una neumonectomía. Los pacientes sometidos a una resección limitada en cuña o a una segmentectomía tuvieron una SG más prolongada en comparación con los que se sometieron a una lobectomía ($p < 0,01$) (Figura 70).[120] En sus conclusiones, la extensión de la resección pulmonar predecía la SG de los pacientes. La lobectomía en comparación con la resección en cuña se asoció con una SG a 5 años más deficiente. Igualmente, los pacientes sometidos a una lobectomía, por el hecho de soportar una mayor carga tumoral, tuvieron una peor supervivencia en comparación a los sometidos a una neumonectomía por una metástasis solitaria central.

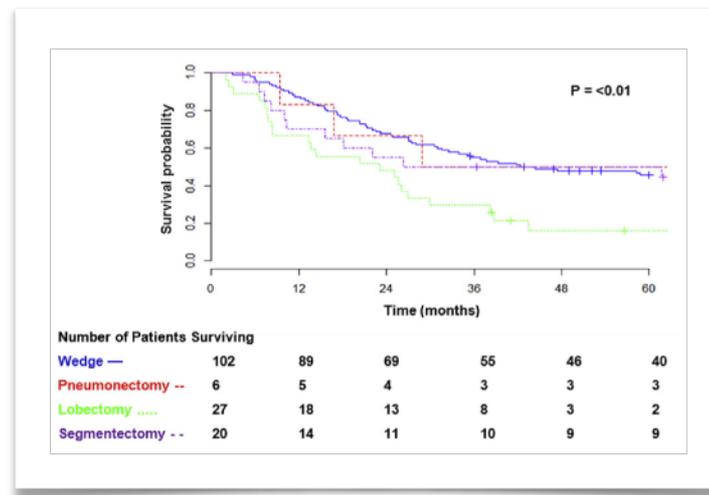


Figura 70: Diferencias en SG según resección realizada [120].

En la cohorte valorada en nuestro estudio, se realizaron 80 resecciones pulmonares por metástasis de sarcomas; se realizaron 49 (61,2%) segmentectomías atípicas o en cuña, 8 (10%) segmentectomías con láser tipo Perelman, 3 (3,75%) segmentectomías regladas, 10 (12,5%) lobectomías, 3 (3,75%) bilobectomías y 7(8,75%) resecciones pulmonares (segmentectomías atípicas o lobectomías) que incluían resección del pericardio y/o diafragma. No se realizó ninguna neumonectomía.

Si bien el tipo de resección más ampliamente utilizado fue la resección segmentaria atípica o cuña, cabe destacar que, si agrupamos los 20 pacientes en los que se realizó una lobectomía, bilobectomía y las resecciones en bloque con diafragma y/o pericardio, representan el 25% del total. Estos datos confirman que en la enfermedad pulmonar metástasica de sarcoma la cirugía radical localmente avanzada, es una estrategia oncológicamente posible y correcta.

7.5. Número de metástasis reseçadas

Uno de los factores que se han analizado es si el número de metástasis encontradas y reseçadas es un factor pronóstico de la enfermedad. Durante mucho tiempo este factor fue la razón más común para asumir la inoperabilidad de los pacientes, sobretudo en sarcomas óseos [1].

En la tabla 60 se muestra un resumen del análisis de series retrospectivas de metástasis pulmonares de sarcoma óseo [1,66,109,143]. Se puede observar que el número de corte de 3 lesiones es estadísticamente significativo en múltiples estudios. Aunque en la mayoría de los estudios estos factores juegan un papel importante, su evidencia estadística está en discusión.

	Patients operated	Age	Gender	Pulmonary metastasectomy (p)	Disease-free interval (p)	Number of nodules (p)
Martini et al. 1971	22			+ (.)		+ (.)
Morrow et al. 1980 ^a	16				>5yrs (.)	
Putnam et al. 1983	39				(.014)	>3 (.0003)
Goorin et al. 1984	26				>1 yr N.S.	N.S.
Meyer et al. 1987 (mv)	45		Male (.002)		>1 yr N.S.	>6 (.0056)
Huth et al. 1989	51			++ (.)		
Carter et al. 1991	25				N.S.	N.S.
Meyers et al. 1993	19	>21 (.04)				
Saltzman et al. 1993 ^a	27				>2 yrs. (.05)	>3 N.S.
Ward et al. 1994 (mv)	36				N.S.	<4 (.047)
Kaste et al. 1999 (mv)	21	N.S.	N.S.			>3 (.0009)
Thompson et al. 2002	29					>3 (.04)
Tsuchiya et al. 2002 (mv)	248			+++ (.001)	4 gr. (.001)	
Kager et al. 2003 (mv)	145					>1 (.012)
Briccoli et al. 2005 (mv)	94				3%/yr (.)	+ (.046)
Pfannschmidt et al. 2005	21					N.S.
Kempf-Bielack et al. 2005 (mv) ^b	N.Sp.			+++ (.001)	>18 μ (.01)	+++ (.001)
Harting et al. 2006	93				1 yr (.001)	N.S.
Diemel et al. 2007	85				N.S.	

Tabla 60: Series retrospectivas de metástasis pulmonares de Osteosarcoma con el número de nódulos resecaos y su significación estadística [1].

En nuestra serie dividimos entre aquellos que se había resecado de 1 a 3 lesiones en un grupo, y en el otro los que se había resecado más de tres lesiones. Hallamos una SV de 41.3 meses de mediana, comparando con 23.8 meses de los que tenían más de 3 metástasis, aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa. (P-valor: 0.11). La supervivencia a los 5 años en el grupo de menos de 3 lesiones pulmonares fue del 40.2% comparando con el 0% de Sv 5 años en

aquellos pacientes donde resecábamos más de tres lesiones. Para SLE observamos una mediana de 7 meses tanto en los que resecamos de 1-3 lesiones metastásicas, como en las que se resecaron más de 3 lesiones. La SLE a los 5 años fue 0% en los pacientes con mas de 3 lesiones. Todo y observar una diferencia, esta no fue estadísticamente significativa (p-valor: 0.25).

El análisis multivariante hallamos que reseca más de tres lesiones metastásicas era un factor pronóstico negativo para la SG (HR 2,0 (0,8;4,7) p-valor de 0.11), que no es estadísticamente significativa pero sí tenía una asociación clínicamente relevante para SG.

Este resultado es acorde con muchas de las series analizadas, tanto de tumor primario sarcoma como de otro origen histológico, donde reseca un mayor número de metástasis tiene una influencia negativa sobre la supervivencia de los pacientes.

7.6.- Radicalidad de la resección

El concepto de resección metastásica incompleta se define cómo la imposibilidad de extirpar la totalidad de la enfermedad metastásica observada ya sea mediante las pruebas de imagen y/o durante el procedimiento quirúrgico. Este concepto ya referido en el Registro Internacional de Metástasis de 1997, es reconocido por la inmensa mayoría de la comunidad científica como el peor factor de mal pronóstico tras una metastasectomía pulmonar.[50] El informe muestra, como los pacientes con una resección incompleta tenían una mediana de supervivencia de 14 meses, siendo ésta peor que la de los sujetos que presentaban los otros dos principales factores pronósticos desfavorables combinados, ILE < 36 meses y presencia de metástasis múltiples, con una mediana de supervivencia de 24 meses.[50] No obstante, en algunas series revisadas, la radicalidad no demostró ser un factor pronóstico negativo. Así, Lin et al. [120] aprecia una SG a 5 años del 41 %, 46 % y 25% en R0, R1 y R2 respectivamente (p < 0,50), lo que les sugería que la negatividad del margen más allá de la resección macroscópica para la metastasectomía pulmonar no afectaba al pronóstico .

El control de unos márgenes negativos de seguridad en una resección pulmonar por metástasis pulmonares es fundamental para prevenir la recurrencia local.[128] En este sentido, la metastasectomía, entendida como una resección en cuña con preservación del parénquima pulmonar, debe realizarse con un margen

de seguridad entre 5-10 mm.[144] La experiencia de la cirugía del cáncer primario de pulmón, así como de las metástasis en órganos sólidos, recomienda una cirugía con diferentes márgenes de seguridad en función del si el tamaño del nódulo es pequeño (<5 mm), o si es grande (>5 o más mm). [145]

Desafortunadamente, esta recomendación no ha variado en la cirugía de las metástasis pulmonares de sarcomas, pues no existen bases para aconsejar diferentes márgenes en función subtipo histológico del sarcoma, o dependiendo del tamaño y/o de ubicación de nódulos metastásicos. Se pensó que la forma de crecimiento de los sarcomas podía influir en la radicalidad de la resección. Welter et al en 2017 [146] también planteó la hipótesis de que en función de los diferentes subtipos histológicos de sarcomas, las metástasis pulmonares de estos tumores pudieran mostrar diferentes patrones de crecimiento y requerir por ello diferentes márgenes de resección. Estos autores, observaron que las metástasis de sarcoma tendían a crecer a lo largo de los bordes del tejido conectivo, incluidos en los tabiques lobulillares secundarios y en la pleura visceral (Figura 71). Así las metástasis de sarcoma eran las que tenían la incidencia más alta de infiltración pleural (31,2 %; $P < 0,001$) y la incidencia más baja de diseminación linfangítica (3,5 %). Estos resultados insinuaban que la infiltración pleural por metástasis de sarcoma podría ser un factor de mal pronóstico sobre la SLE.

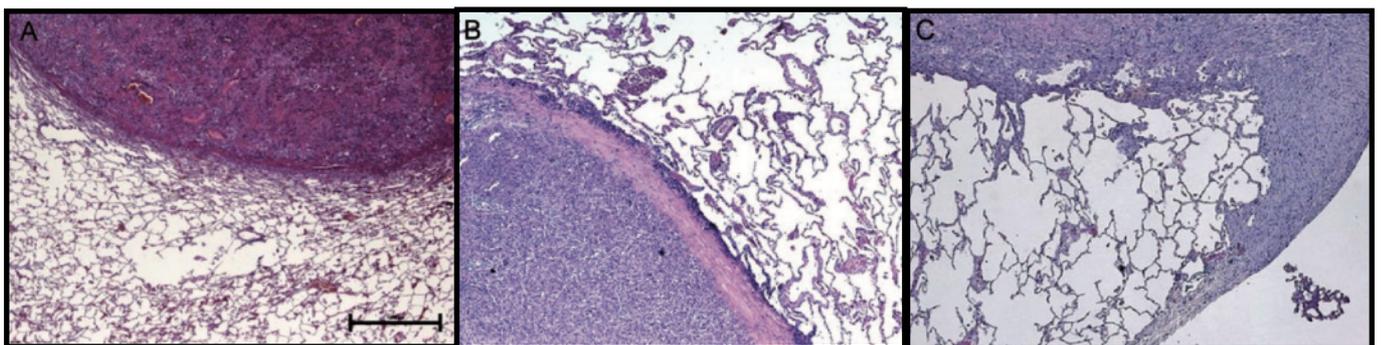


Figura 71. Patrones de crecimiento característicos de diferentes histologías de tipo sarcomatoso. (A) Metástasis de osteosarcoma con una superficie lisa y un pequeño borde de pseudocápsula. (B) Sarcoma de células claras con una pseudocápsula claramente delimitada. (C) Leiomyosarcoma con infiltración y crecimiento a lo largo de la pleura visceral [146].

Repetidamente los estudios muestran como factor pronóstico positivo la realización de una resección completa. Billingsley et al. encontró que, entre los

pacientes con metástasis pulmonares de sarcoma de partes blandas, aquellos que tuvieron una cirugía con resección incompleta tuvieron una mediana de supervivencia de 16,4 meses, mientras que los pacientes con resección completa tuvieron un resultado significativamente mejor, 33,5 meses.[104] Es importante reconocer que, aunque la resección completa en el sarcoma metastásico es casi invariablemente necesaria para la supervivencia a largo plazo, la enfermedad recurre en la mayoría de los casos [147], y que la curación definitiva solo puede ocurrir gracias a una combinación de diferentes factores, entre ellos y más importante la resección quirúrgica radical.[106]

En la misma línea podemos encontrar diversos estudios donde el factor pronóstico más asociado a una buena SG, después de una metastasectomía pulmonar de sarcoma, es la resección completa de la enfermedad metastásica. En el estudio previamente comentado de Smith et al., la mediana de SG para la resección R0 (completa) fue de 22 meses, de 11,5 meses para la resección R1 (márgen microscópico positivo), y de 9,5 meses para la resección R2 (márgen macroscópico positivo).[106] En una serie australiana estudiada por Dear RF et al. en 2012, incluyen 114 pacientes entre 1978 y 2008. En esta serie, el factor predictivo negativo más significativo en relación a la supervivencia, tras una metastasectomía, fue la afectación microscópica de los márgenes quirúrgicos ($p : 0,02$).[148]

En nuestro estudio, el análisis multivariante concluye que la resección completa (R0) entendida como resección con márgenes negativos, es un factor pronóstico estadísticamente significativo tanto en relación a la SLE (HR 13.3 IC95% (4.6 ; 38.4) p -valor <0.0001) como en la SG (HR 6.90 (2.54; 18.72) p -valor: 0.0001).

Así, en base a los datos aportados por la literatura [50, 105, 106, 148-152], y por nuestros propio resultados, podemos afirmar que la resección oncológicamente completa R0 es el factor predictivo más importante a tener en cuenta para la supervivencia de los pacientes tras una resección de metástasis pulmonares de sarcoma, siendo la mediana de esta supervivencia de 19-33 meses para los pacientes con una resección R0, en comparación con los 6-16 meses en los pacientes con una resección incompleta R1-2.

7.7.- Enfermedad metastásica sincrónica y metacrónica. Tiempo libre de enfermedad

El tiempo o intervalo libre de enfermedad (ILE) se define como el intervalo de tiempo entre la resección completa del tumor primario y el diagnóstico de metástasis pulmonares, y es un conocido factor pronóstico de supervivencia después de la resección quirúrgica de las metástasis, ya identificado en el Registro Internacional de Metástasis del 1996.[50]

La enfermedad metastásica sincrónica se define como aquella diagnosticada en el mismo momento que el diagnóstico del tumor primario.[153] La enfermedad metastásica metacrónica es aquella diagnosticada durante el seguimiento del paciente después del tratamiento inicial del tumor originario.[154]

En la actualidad aún no queda claro cuál es el punto de corte en meses adecuado para calcular el ILE a partir del cual empeora el pronóstico de los pacientes.[106] Smith et al en 2009, en una serie retrospectiva de 94 pacientes con metástasis pulmonares resecaadas, marcan valor de ILE de 25 meses como punto de corte estadísticamente significativo (Figura 72).[106]

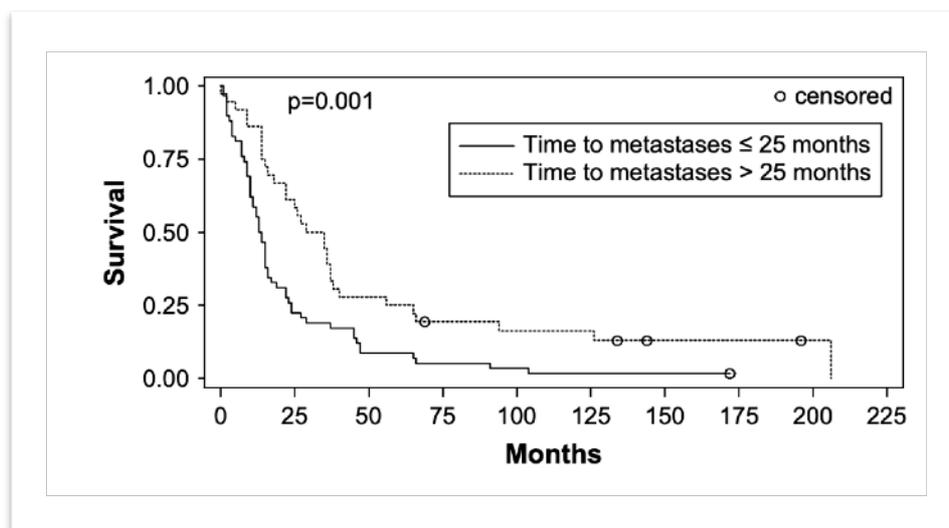


Figura 72: Kaplan Meier del estudio de Smiths obteniendo un valor estadísticamente significativo el ILE de > de 25 meses [106].

Posteriormente en 2010 autores como Blackmon et al., Sardenberget al., o Briccoli et al. entre otros identifican distintos valores de corte del ILE como factor pronóstico. Blackmon et al, analizan este aspecto en 234 pacientes, y dividen los pacientes en 4 grupos, según la realización de una metastasectomía pulmonar sola, metastasectomía pulmonar asociada a una resección previa de metástasis sincrónica en otro órgano, metastasectomía pulmonar con alguna metástasis sincrónica previa en otro órgano no tratada y otro grupo metastasectomía pulmonar con alguna metástasis metacrónica extrapulmonar, tratada o no. En los pacientes con metástasis pulmonares exclusivamente pulmonares encontraron un punto de corte pronóstico de 12 meses como ILE, y de 24 meses como punto de corte en las metástasis extrapulmonares.[121] En el mismo año, Sardenberg et al [147], en un estudio retrospectivo de 77 pacientes con un total de 234 toracotomías, encontraron un valor predictivo de 16 meses para el ILE. Al mismo tiempo, Briccoli et al [155], analizan 498 resecciones metastásicas pulmonares sucesivas en pacientes con osteosarcoma de alto grado. La mejor supervivencia la encuentran en un ILE de 24 meses, seguido de los que tiene la recidiva entre 12 y 24 meses. El peor pronóstico lo encuentran en pacientes con metástasis pulmonares detectadas dentro de los primeros 12 meses desde el diagnóstico del tumor primario (Figura 73).

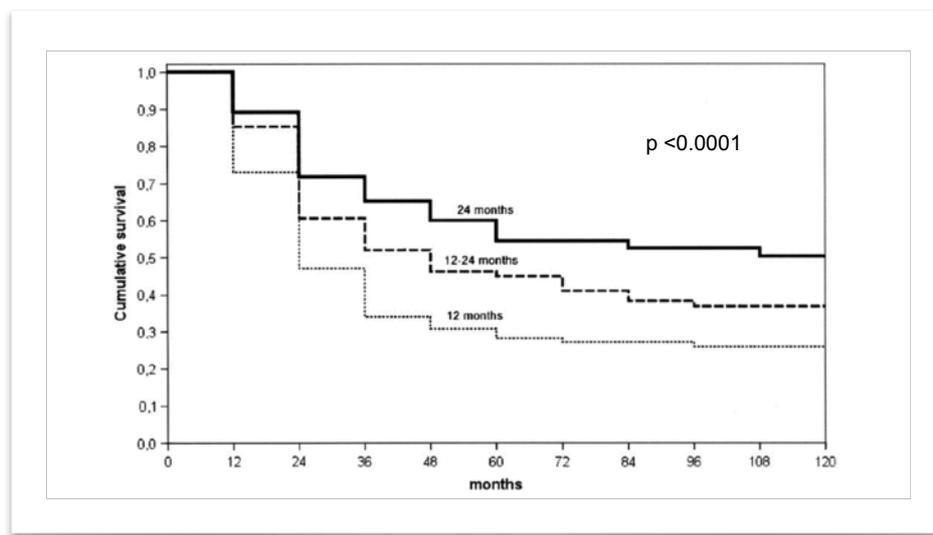


Figura 73: Supervivencia de los pacientes en relación con el intervalo libre de enfermedad y la aparición de metástasis [155].

Kim et al. en 2011 analizan 97 pacientes intervenidos de metástasis pulmonares de sarcoma en el Massachusetts General Hospital (Figura 74). Los pacientes con un ILE superior a 12 meses desde la detección del sarcoma primario hasta la metastasectomía pulmonar mejoraron la supervivencia en comparación con aquellos cuyo ILE fue inferior a 12 meses ($p < 0,0001$).[156]

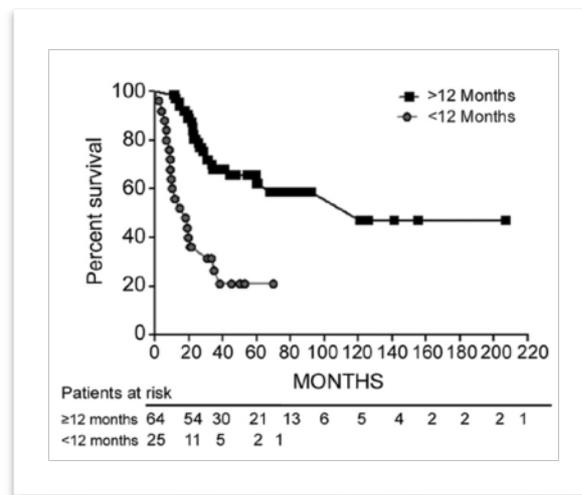


Figura 74: Supervivencia global ($p < 0,0001$) relacionada con el intervalo libre de enfermedad desde el momento de la detección del sarcoma primario hasta la detección de la metástasis pulmonar [156].

Posteriormente Dear et al. en 2012, estudian una serie australiana de 114 pacientes recogidos durante 30 años, demostraron que un ILE ≤ 18 meses ($p : 0,08$) se asociaba a un mayor riesgo de muerte.[148]

No obstante, a pesar de múltiples estudios confieran un claro valor predictivo de supervivencia al ILE , aún en la actualidad no existe un claro consenso sobre cuál es el punto de corte ideal, oscilando en las series consultadas entre 11 y 34 meses (Figura 75). Esta divergencia podría justificar los diferentes posicionamientos hallados en la selección de los pacientes para la metastasectomía de las metástasis pulmonares.[139]

Study	Patients with synchronous metastases (%)	median DFI (months)
Briccoli	27	NR
Buddingh	38	NR
Dear	0% ^a	17
Dossett	17	13
García-Franco	NR	20
Giuliano	6	14
Harting	17	NR
Lin	15	20
Mizuno	2	13
Okiror	NR	25
Pfannschmidt	14	26
Rehders	26	21
Reza	13	14
Smith	19	15
Suri	NR	11
Suzuki	23	14 (mean)
Van Geel	NR	38 (mean)
Welter	NR	34

Figura 75: Análisis de las diferentes series donde se analiza la media de ILE. DFI: intervalo libre de enfermedad; NR: no reportado, ^a Pacientes eliminados del estudio [139].

La presencia de metástasis sincrónicas, en donde por definición no existe ILE, no es considerada por la mayoría de autores como una contraindicación absoluta para indicar una metastasectomía pulmonar.[157] En el estudio de Lin et al. en 2015, el 15% de los pacientes con enfermedad sincrónica fueron intervenidos, y encontraron que la presencia de metástasis pulmonares sincrónicas fue un claro factor predictivo negativo de SG (22 % frente a 49 % de SG a los 5 años; $p < 0,01$) (Figura 76). Sin embargo, no detectaron impacto alguno de la sincronicidad sobre la SLE.[120]

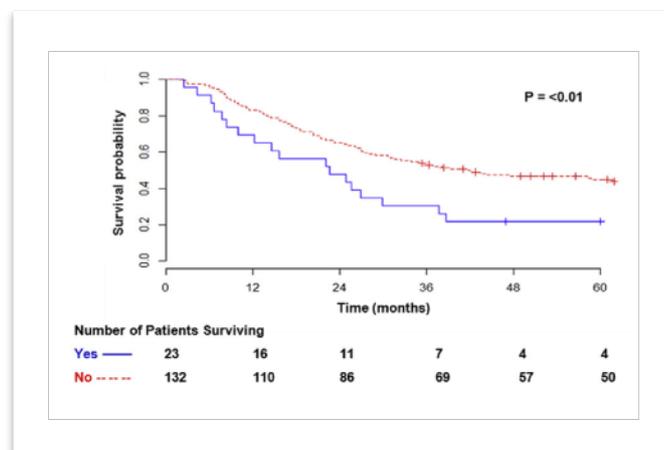


Figura 76: Diferencias entre presencia de enfermedad sincrónica o no sobre la SG. $P < 0.01$ [120].

En la mayoría de guías y protocolos revisados, la presencia de enfermedad metastásica sincrónica o metacrónica con un corto ILE, obligan a considerar tratamientos neoadyuvantes antes de la resección pulmonar. De esta forma se crea una ventana de tiempo para monitorizar la progresión del tumor y evaluar mejor el beneficio del tratamiento quirúrgico.[158]

En nuestro estudio, presentar una metástasis sincrónica fue un factor pronóstico negativo para la SLE. La diferencia fue estadísticamente significativa tanto en el análisis univariante (p-valor: 0.039) , como en el multivariante (HR 2.12 (IC95% 0.80 ; 5.5) p-valor: 0.12) donde la p no fue menor al 5%, pero presentaba una asociación clínicamente relevante con la SLE.

El intervalo libre de enfermedad para la aparición de la enfermedad metastásica < 12 meses fue un factor predictivo negativo tanto para la SG como para la SLE. En el análisis univariante resultó ser un factor influyente en la SG y la SLE observando un valor estadísticamente significativo en ambos (p-valor: 0.042 y 0.044 respectivamente). En el análisis multivariante, el presentar la metástasis pasados los 12 meses del diagnóstico del tumor primario, fue un factor pronóstico positivo tanto en SG (HR 0.36 (IC95% 0.16 ; 0.79), p-valor: 0.011) como para la SLE (HR 0.52 (IC95% 0.23 ; 1.19) p-valor: 0.12) con una asociación clínicamente relevante.

En nuestro estudio, el punto de corte lo pusimos en 12 meses según lo observado en la literatura, aunque la mediana de tiempo en las metástasis metacrónicas fue de 23 meses (mín 3 ; máx 180) (IC 95% 19.3;26.2). Estos resultados están en concordancia con lo comentado anteriormente.

7.8.- Remetastasectomías

Los sarcomas tienen elevada tendencia a la recidiva y representa el 66 % de todas las recidivas después de una metastasectomía pulmonar, cifra significativamente superior a la de otros tumores. Incluso cuando solo se consideran los pacientes sometidos a una metastasectomía pulmonar de sarcoma mediante un amplio abordaje como es una esternotomía media con exploración de ambas cavidades pleurales, la tasa de recurrencia sigue siendo de aproximadamente del 40

%. [158] En consecuencia, la proporción de pacientes sometidos a una segunda metastasectomía por una recidiva pulmonar es significativamente mayor en los sarcomas que en cualquier otro tipo de tumor (53% frente a 28% en tumores epiteliales). [50]

Macherey et al. publican en 2018 una revisión sobre 2.891 pacientes de 11 cohortes de estudios con metástasis pulmonares de diferentes orígenes. La recurrencia intratorácica ocurrió en el 25,2 - 42,9% de los pacientes tratados previamente con una resección completa R0. Reportan tasas de SG entre el 53 - 75,5% y de SLE entre el 33 - 50,9% tras la primera metastasectomía, mientras que los porcentajes de SG a 5 años variaron entre el 49 - 75,5% después de una nueva cirugía para tratar una recidiva pulmonar. [154] En este sentido, varios estudios informan de tasa de supervivencia a 5 años, entre un 36%-57% años en pacientes con remetastasectomía por recidiva tumoral pulmonar. Estas cifras son significativamente mejores a las observadas en los pacientes en los que no se realizó una remetastasectomía. [121, 161-164] Es probable que los buenos resultados de remetastasectomía se deba a que la cohorte escogida selecciona a los pacientes con una biología tumoral altamente favorable.

Weiser et al., en una serie de 86 pacientes resecados, consiguen una mediana de SLE de 42,8 meses a partir de la segunda metastasectomía. La realización de una nueva resección completa R0, resultó ser el principal determinante de la supervivencia, con una mediana de SG de 51 meses para pacientes con resección completa, en comparación con 6 meses en pacientes con resección incompleta. [102] El estudio identificó además otros tres factores pronósticos preoperatorios: el número de nódulos, el tamaño de las metástasis y el grado histológico del tumor primario. Otros investigadores han encontrado que el ILE entre el primer y el segundo evento metastásico es así mismo otro factor pronóstico independiente. [121, 166]

No está descrito el número límite de resecciones sucesivas de metástasis pulmonares a las que puede someterse un paciente. Jaklitsch et al. [166] encontraron que la SG a 5 años se mantuvo por encima del 33 % hasta en 4 procedimientos sucesivos. A partir de 5 o más procedimientos, la capacidad de mantener el control de las metástasis intratorácicas se volvió muy baja y la mediana de supervivencia se redujo a 8 meses.

Después de analizar nuestra serie, podemos afirmar que la remetastasectomía es una técnica quirúrgica aplicable, con pocas complicaciones postoperatorias, y con una implicación sobre los resultados de SLE con una mediana de 15.5 meses (10; -), y con una supervivencia libre de enfermedad al año, 3 años y 5 años de 50%, 25% y 25% respectivamente.

Estos resultados apoyan los aportados en la literatura [161-163, 167] y sugieren que la repetición de la metastasectomía parece beneficiosa en los pacientes que se pueden resear por completo y aportar una mejor supervivencia a largo plazo. Por tanto, la indicación quirúrgica para una metastasectomía pulmonar repetitiva no difiere de las valoradas en una primera indicación. No obstante, en estos casos las evaluaciones preoperatorias deben ser más exhaustivas y siempre consideradas en un contexto de un EMD con el fin de asegurar una resección quirúrgica adecuada y en todo momento una correcta función pulmonar.

CONCLUSIONES

8.- CONCLUSIONES

✱ Del objetivo principal:

- ✓ En nuestra serie se han identificado cuatro factores pronóstico negativos para la SG que son: realizar una cirugía no radical (R1-R2), el tiempo libre de enfermedad entre el tumor primario y la aparición de la metástasis < 12 meses, el número de nódulos resecaados >3 y la afectación ganglionar.
- ✓ Para SLE se han identificado también tres factores pronóstico negativos que son realizar una cirugía no radical (R1-R2), el tiempo libre de enfermedad entre el tumor primario y la aparición de la metástasis < 12 meses y la presencia de metástasis pulmonar sincrónica.
- ✓ Conocer estos factores pronóstico nos pueden ayudar a seleccionar mejor a los pacientes que se beneficiaran de un tratamiento quirúrgico de las metástasis pulmonares de sarcoma.

✱ De los objetivos secundarios:

- ✓ En la serie estudiada, el subtipo de las metastásis pulmonares resecaadas no tuvo influencia ni en la SLE ni en la SG.
- ✓ Factores quirúrgicos como son la vía de abordaje realizada, toracotomía versus cirugía mínimamente invasiva VATS, o los distintos tipos de resección realizados, no han demostrado influir, de forma independiente, en la SLE y en la SG.
- ✓ En nuestro estudio, se apreció un 6.5% de afectación ganglionar hiliomediastínica, no diagnosticada preoperatoriamente, con una repercusión negativa sobre la SG de los pacientes. Es por ello, que junto a la resección de metástasis pulmonares de sarcoma, es siempre necesaria la linfadenectomía para establecer un correcto conocimiento de la extensión y pronóstico de la enfermedad.
- ✓ La presencia de sincronidad metastásica resultó ser un factor pronóstico negativo en en la SLE. En estos casos, la resección quirúrgica, debe ser siempre evaluada en el contexto de un equipo multidiscipliar de expertos.

- ✓ La cirugía radical R0, con márgenes negativos, fue uno de los factores pronóstico que más influencia tuvo sobre la SLE y la SG ($p > 0.0001$ y $p = 0.001$ respectivamente). El estudio intraoperatorio de la afectación o no de los márgenes de resección es imprescindible, pues afecta de forma significativa la recurrencia y supervivencia de los pacientes.

- ✓ Ante una nueva aparición de metástasis pulmonares, la remetastasectomía, siempre que sea factible, ha de ser valorada pues ofrece una mejoría sobre la SLE.

- ✓ La metastasectomía pulmonar es, si se indica adecuadamente, un procedimiento eficaz y seguro, y puede mejorar la supervivencia libre de enfermedad (SLE) y la supervivencia global (SG) en los pacientes afectados de metástasis pulmonares de sarcoma previamente evaluados en un contexto multidisciplinar de expertos.

LIMITACIONES Y PERSPECTIVAS

9.- LIMITACIONES Y PERSPECTIVAS

*** LIMITACIONES DEL ESTUDIO**

Una de las principales limitaciones que no encontramos son los sesgos de selección, información y confusión derivados de la naturaleza del estudio al ser un estudio observacional y retrospectivo en parte.

Otra limitación es el tamaño muestral. A pesar de que nuestro hospital es un centro de referencia, experto en tumores raros a nivel de la estatal y europeo, la baja prevalencia de la enfermedad hace que las series de cohortes no tengan una N suficiente para poder analizar y dar resultados estadísticamente significativos de las variables analizadas.

Por todo ello los resultados hallados que sean controvertidos por no observarse ni estar en línea con la literatura deben considerarse con cierto grado de cautela.

*** PERSPECTIVAS DE FUTURO**

De cara al futuro debemos fomentar la realización de bases de datos nacionales y europeas (actualmente está en proceso la creación de la base de datos de metástasis pulmonares de sarcomas de la AEC) para registro de todos los pacientes sometidos a resección de metástasis pulmonares de sarcoma y poder validar los resultados obtenidos de ésta y otras cohortes.

El futuro pasa por líneas de investigación básica y experimental en los sarcomas, en unificar la patología en centros de elevada experiencia y crear equipos multidisciplinares de expertos en esta patología, tan poco prevalente y con elevada mortalidad.

BIBLIOGRAFÍA

10.- BIBLIOGRAFÍA

1. Diemel KD, Klippe HJ, and Branscheid D. History of Osteosarcoma and Pulmonary Metastasectomy .(183-185). *Treatment of Bone and Soft Tissue Sarcomas*. Editor: Tunn PE . Springer, 2009.
2. Macewen W. Carcinoma in its pathological and aetiological aspects with remarks on the principles of its surgical treatment. *Glasgow Med J* 1886; 25:271–291.
3. Walshe WH. The nature and treatment of cancer. Taylor and Walton, London 1846.
4. Seydel . Über Operabilität von Lungen und Pleuratumoren. *Munch Med Wochenschr* 1909; 59:452–459.
5. Weinlechner J. Tumoren an der Brustwand und deren Behandlung resection der rippeneröffnung der Brusthöhle und partielle Entfernung der Lunge. *Wien Med Wochenschr* 1882; 32:589-91.
6. Parham FW . Thoracic resection for tumours growing from the bony wall of the chest. *Trans South Surg Assoc* 1898; 11:223–363.
7. Quénu, Longuet. Des tumeurs du squelette thoracique. *Rév Chir* 1898; 15:396.
8. Alexander J, Haight C. Pulmonary resection for solitary metastatic sarcomas and carcinomas. *Surg Gynecol Obstet* 1947; 85: 129-146.
9. Thomford NR, Woolner LB, Clagett OT. The Surgical Treatment of Metastatic Tumors in the Lungs. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1965; 49: 357-363.
10. Martini N, Huvos AG, Mike V et al. Multiple pulmonary resections in the treatment of osteogenic sarcoma. *Ann Thorac Surg* 1971; 12: 271-280.
11. McCormack PM, Attiyeh FF. Resected pulmonary metastases from colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 1979; 22: 553-556.
12. McCormack PM, Martini N. The changing role of surgery for pulmonary metastases. *Ann Thorac Surg* 1979; 28: 139-145.

13. McCormack PM, Ginsberg KB, Bains MS et al. Accuracy of lung imaging in metastases with implications for the role of thoracoscopy. *Ann Thorac Surg* 1993; 56: 863-865; discussion 865-866.
14. McCormack PM, Bains MS, Begg CB et al. Role of video-assisted thoracic surgery in the treatment of pulmonary metastases: results of a prospective trial. *Ann Thorac Surg* 1996; 62: 213-216; discussion 216-217.
15. Burningham Z, Hashibe M, Spector L, Schiffman JD. The epidemiology of sarcoma. *Clin Sarcoma Res* 2012;2(1):14-29.
16. Muir CS, Percy C. Cancer registration: principles and methods. Classification and coding neoplasms. *IARC Sci Publ* 1991;95:64-81.
17. Stiller CA, Trama A, Serraino D, Rossi S, Navarro C, Chirlaque MD, et al; RARECARE Working Group. Descriptive epidemiology of sarcomas in Europe: report from the RARECARE project. *Eur J Cancer* 2013;49(3):684-95.
18. Brennan MF, Antonescu CR, Moraco N et al. Lessons learned from the study of 10,000 patients with soft tissue sarcoma. *Ann Surg* 260(3):416–422, 2014.
19. Rubió J, Cinat G. Epidemiología y etiopatogenia. En Martin-Broto J, Cruz J, Valverde C, Cuberdo R, coordinadores. *Tratado de sarcomas de partes blandas*. Nature publishing group iberoamerica; 2015. p. 47-53.
20. Forman D, Bray F, Brewster DH, Gombe Mbalawa C, Kholer B, Piñeros M, et al. Cancer incidence in five continents. Vol X. Lyon: IARC; 2013. Available from: <http://ci5.iarc.fr>.
21. La Vecchia C, Boseti C, Lucchini F, Bertuccio P, Negri E, Boyle P, et al. Cancer mortality in Europe, 2000-2004, and an overview of trends since 1975. *Ann Oncol* 2010;21(6):1323-60.
22. Amankwan EK, Conley AP, Reed DR. Epidemiology and therapies for metastatic sarcoma. *Clin Epidemiol* 2013;5:147-62.
23. Red Española de Registros de Cáncer. Estadísticas on-line. Available from: <http://redecancer.org/es/page.cfm?id=120&title=estadisticas-on-line>.

24. Fletcher CDM, Bridge JA, Hogendoorn PCW, Mertens F, editors. WHO classification of tumours of soft tissue and bone, 4th edition. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2013.
25. Sbaraglia M, Dei Tos AP. The pathology of soft tissue sarcomas. *Radiol Med* 2019;124:266-81. Epub 2018 Jun 12. PMID: 29948548.
26. Kissin MW, Fisher C, Webb AJ, Westbury G. Value of fine needle aspiration cytology in the diagnosis of soft tissue tumours: a preliminary study on the excised specimen. *Br J Surg* 1987;74:479- 80. PMID: 3607402.
27. Ray-Coquard I, Montesco MC, Coindre JM, et al. Sarcoma: concordance between initial diagnosis and centralized expert review in a population-based study within three European regions. *Ann Oncol* 2012;23:2442-9. Epub 2012 Feb 13. PMID: 22331640; PMCID: PMC3425368.
28. Thway K, Wang J, Mubako T, Fisher C. Histopathological diagnostic discrepancies in soft tissue tumours referred to a specialist centre: reassessment in the era of ancillary molecular diagnosis. *Sarcoma* 2014;2014:686902.
29. Frezza AM, Lee ATJ, Nizri E, et al. 2018 ESMO Sarcoma and GIST Symposium: 'take-home messages' in soft tissue sarcoma. *ESMO Open* 2018;3:e000390. PMID: 30018812; PMCID: PMC6045770.
30. Sbaraglia M, Bellan E, Dei Tos AP. The 2020 WHO Classification of Soft Tissue Tumours: news and perspectives. *Pathologica* 2021 Apr;113(2):70-84.
31. Weiss SW, Enzinger FM. Malignant fibrous histiocytoma: an analysis of 200 cases. *Cancer* 1978;41:2250-66.
32. Fletcher CD. Pleomorphic malignant fibrous histiocytoma: fact or fiction? A critical reappraisal based on 159 tumors diagnosed as pleomorphic sarcoma. *Am J Surg Pathol* 1992;16:213-28.
33. Dei Tos AP. Classification of pleomorphic sarcomas: where are we now? *Histopathology*. 2006;48:51-62.
34. Watson S, Perrin V, Guillemot D, et al. Transcriptomic definition of molecular subgroups of small round cell sarcomas. *J Pathol* 2018;245:29-40.

35. Sbaraglia M, Righi A, Gambarotti M, et al. Ewing sarcoma and Ewing-like tumors. *Virchows Arch* 2020;476:109-19.
36. WHO Classification of Tumours Editorial Board. Soft tissue and bone tumours. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer 2020. (WHO classification of tumours series, 5th ed. Vol. 3). <https://publications.iarc.fr/588>.
37. TNM classification for malignant tumours, eighth edition. 2017 UICC. <https://www.uicc.org/tnm-help-desk>.
38. Carlini MJ. Rol del factor de crecimiento transformante beta en la progresión del cáncer de pulmón 2013.
39. Ewing J. Neoplastic diseases. A treatise on tumors. *Am J Med Sci* 1928;176(2):278.
40. Minn AJ, Gupta GP, Siegel PM, Bos PD, Shu W, Giri DD, et al. Genes that mediate breast cancer metastasis to lung. *Nature* 2005;436(7050):518.
41. Wang JM, Deng X, Gong W, Su S. Chemokines and their role in tumor growth and metastasis. *J Immunol Methods* 1998;220(1-2):1-17.
42. Viadana E. Cascade spread of blood-borne metastases in solid and nonsolid cancers of human. *Pulmonary metastasis* 1978.
43. Embún Flor R, Rivas de Andrés J. Metástasis pulmonares. In: Editores Médicos S.A., editor. *Tratado de Cirugía Torácica*; 2010. p. 1758.
44. Srinivas S, Varadhachary G. Spontaneous pneumothorax in malignancy: a case report and review of the literature. *Annals of oncology* 2000;11(7):887-889.
45. Mahon TG, Libshitz HI. Mediastinal metastases of infradiaphragmatic malignancies. *Eur J Radiol* 1992 Sep;15(2):130-134.
46. Krishnan K, Khanna C, Helman LJ. The molecular biology of pulmonary metastasis. *Thorac Surg Clin* 2006 May;16(2):115-124.
47. Braman SS, Whitcomb ME. Endobronchial metastasis. *Arch Intern Med* 1975;135(4):543-547.

48. Akoglu S, Uçan ES, Çelik G, Şener G, Sevinc C, Kılınc O, et al. Endobronchial metastases from extrathoracic malignancies. *Clin Exp Metastasis* 2005;22(7):587-591.
49. Davidson RS, Nwogu CE, Brentjens MJ, Anderson TM. The surgical management of pulmonary metastasis: current concepts. *Surg Oncol* 2001;10(1-2):35-42.
50. Pastorino U, Buyse M, Friedel G, Ginsberg RJ, Girard P, Goldstraw P, et al. Long-term results of lung metastasectomy: prognostic analyses based on 5206 cases. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997;113(1):37-49.
51. Welter S, Gupta V, Kyritsis I. Lymphadenectomy in pulmonary metastasectomy. *J Thorac Dis.* 2021 Apr;13(4):2611-2617.
52. Adkins P. Thoracotomy on the patient with previous malignancy: metastasis or new malignancy? *J Thorac Cardiovasc Surg* 1968;56:351-361.
53. Snyder BJ, Pugatch RD. Imaging characteristics of metastatic disease to the chest. *Chest Surg Clin N Am* 1998 Feb;8(1):29-48.
54. Davis SD. CT evaluation for pulmonary metastases in patients with extrathoracic malignancy. *Radiology* 1991 Jul;180(1):1-12.
55. Green DM, Fernbach DJ, Norkool P, Kollia G, D'Angio GJ. The treatment of Wilms' tumor patients with pulmonary metastases detected only with computed tomography: a report from the National Wilms' Tumor Study. *J Clin Oncol* 1991 Oct;9(10):1776-1781.
56. Margaritora S, Porziella V, D'Andrilli A, Cesario A, Galetta D, Macis G, et al. Pulmonary metastases: can accurate radiological evaluation avoid thoracotomic approach? *European journal of cardio-thoracic surgery* 2002;21(6):1111-1114.
57. Detterbeck FC, Grodzki T, Gleeson F, Robert JH. Imaging requirements in the practice of pulmonary metastasectomy. *Journal of Thoracic Oncology* 2010;5(6):S134-S139.

58. Kostis WJ, Yankelevitz DF, Reeves AP, Fluture SC, Henschke CI. Small pulmonary nodules: reproducibility of three-dimensional volumetric measurement and estimation of time to follow-up CT. *Radiology* 2004;231(2):446- 452.
59. Dalrymple-Hay M, Rome P, Kennedy C, Fulham M, McCaughan B. Pulmonary metastatic melanoma—the survival benefit associated with positron emission tomography scanning. *European journal of cardio-thoracic surgery* 2002;21(4):611-615.
60. Pastorino U, Veronesi G, Landoni C, Leon M, Picchio M, Solli P, et al. Fluorodeoxyglucose positron emission tomography improves preoperative staging of resectable lung metastasis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003;126(6):1906-1910.
61. Franzius C, Daldrop-Link H, Sciuk J, Rummeny E, Bielack S, Jürgens H, et al. FDG-PET for detection of pulmonary metastases from malignant primary bone tumors: comparison with spiral CT. *Annals of Oncology* 2001;12(4):479-486.
62. Borrego Dorado I, López García C, Vázquez Albertino R, Ginel Cañamaque A, Barrot Cortés E. Evaluación de la eficacia y el impacto clínico de la FDG-PET en pacientes con cáncer no microcítico de pulmón potencialmente resecable. *Rev Esp Med Nucl* 2007;26:335-344.
63. López García C, Borrego Dorado I, De la Cruz Lozano, FJ, Blanco Orozco A, Sánchez Navarro J, Cubiles Ramiro M. Valor de la PET en la estadificación del cáncer de pulmón. Toracotomías innecesarias evitadas. *Neumosur* 2004;16:241-246.
64. García-Hirschfeld JM, Macías-Benítez M, Vicioso-Recio L, Arrabal-Sánchez R, Jiménez-Martín JJ, Sánchez- del Charco M. Validez del diagnóstico citológico de cáncer de pulmón por punción-aspiración transtorácica con aguja fina guiada por tomografía computarizada en un hospital comarcal. Estudio retrospectivo de 163 casos. *Revista Española de Patología* 2012;45(3):163-168.
65. Udelsman R, Roth JA, Pass HI, Lees D, Jelenich SE. Endobronchial metastases from soft tissue sarcoma. *J Surg Oncol* 1986;32(3):145-149.

-
66. Quero CG, Luján RG, Torralba FG, de Miguel Poch E, Abreu JA, Garrido VV, et al. Rentabilidad de la broncoscopia en el diagnóstico de lesiones pulmonares focales malignas. *Rev Clin Esp* 2008;208(11):551-556.
67. Sanz-Santos J, Cirauqui B, Sanchez E, Andreo F, Serra P, Monso E, Castellà E, Llatjós M, Mesa M, Ruiz-Manzano J, Rosell R. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration in the diagnosis of intrathoracic lymph node metastases from extrathoracic malignancies. *Clin Exp Metastasis*. 2013 Apr;30(4):521-8.
68. Putnam J. Secondary tumors of the lung. In: Lippincott W&W, editor. *General Thoracic Surgery*. 6a ed.; 2005. p. 1832-1862.
69. González EE, Navas V, Capellán M, Lacave AJ, Hernández EE. Tratamiento de las metástasis pulmonares del melanoma con Interleukina-2 inhalada. *Oncología* 2006;29(1):139-141.
70. Sánchez R, Schneider E, Martínez G, Fonfach C. Cáncer de mama Modalidades terapéuticas y marcadores tumorales. *Cuadernos de Cirugía* 2018;22(1):55-63.
71. Yan TD, King J, Sjarif A, Glenn D, Steinke K, Morris DL. Percutaneous radiofrequency ablation of pulmonary metastases from colorectal carcinoma: prognostic determinants for survival. *Annals of surgical oncology* 2006;13(11):1529-1537.
72. Simon CJ, Dupuy DE, DiPetrillo TA, Safran HP, Grieco CA, Ng T, et al. Pulmonary radiofrequency ablation: long-term safety and efficacy in 153 patients. *Radiology* 2007;243(1):268-275.
73. Steinke K, Glenn D, King J, Clark W, Zhao J, Clingan P, et al. Percutaneous imaging-guided radiofrequency ablation in patients with colorectal pulmonary metastases: 1-year follow-up. *Annals of surgical oncology* 2004;11(2):207-212.
74. Fritz P, Kraus H, Mühlnickel W, Hammer U, Dölken W, Engel-Riedel W, et al. Stereotactic, single-dose irradiation of stage I non-small cell lung cancer and lung metastases. *Radiation oncology* 2006;1(1):30.
75. Nichols FC. Pulmonary metastasectomy: role of pulmonary metastasectomy and type of surgery. *Current treatment options in oncology* 2014;15(3):465-475.

-
76. Algar FJA, Sánchez RA, Merchán RJ, Abril JL. Cirugía de metástasis pulmonares. *Revista Neumosur* 2007;19(1):7-15.
 77. Pastorino U. Lung metastasectomy: why, when, how. *Crit Rev Oncol Hematol* 1997 Dec;26(3):137-145.
 78. Demmy TL, Dunn KB. Surgical and nonsurgical therapy for lung metastasis: indications and outcomes. *Surg Oncol Clin N Am* 2007;16(3):579-605.
 79. Molnar TF, Gebitekin C, Turna A. What are the considerations in the surgical approach in pulmonary metastasectomy? *Journal of Thoracic Oncology* 2010;5(6):S140-S144.
 80. Seebacher G, Decker S, Fischer JR, Held M, Schäfers HJ, Graeter TP. Unexpected lymph node disease in resections for pulmonary metastases. *Ann Thorac Surg.* 2015 Jan;99(1):231-6.
 81. Menon A, Milton R, Thorpe JA, Papagiannopoulos K. The value of video-assisted mediastinoscopy in pulmonary metastasectomy. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2007 Aug;32(2):351-4; discussion 354-5.
 82. García-Yuste M, Cassivi S, Paleru C. Thoracic lymphatic involvement in patients having pulmonary metastasectomy: incidence and the effect on prognosis. *J Thorac Oncol.* 2010 Jun;5(6 Suppl 2):S166-9.
 83. Phillips JD, Hasson RM. Surgical management of colorectal lung metastases. *J Surg Oncol* 2019; 119: 629-635.
 84. Velez-Cubian FO, Ng EP, Fontaine JP, Toloza EM. Robotic-Assisted Videothoracoscopic Surgery of the Lung. *Cancer Control.* 2015 Jul;22(3):314-25.
 85. KS N. Thoracoscopy versus the open approach for resection of solitary pulmonary metastases. In M.K. F (ed) *Difficult decisions in thoracic surgery: an evidence-based approach.* Springer, London 2007; 151-157.
 86. Patel A DMJ. Unilateral or bilateral approach for unilateral metastatic disease. In MK F (ed) *Difficult decisions in thoracic surgery: an evidence-based approach.* Springer, London 2007; 158-164.

87. Harbour R, Miller J. A new system for grading recommendations in evidence based guidelines. *BMJ* 2001; 323: 334-336.
88. Lo Faso F, Solaini L, Lembo R et al. Thoracoscopic lung metastasectomies: a 10-year, single-center experience. *Surg Endosc* 2013; 27: 1938-1944.
89. Higashiyama M, Tokunaga T, Nakagiri T et al. Pulmonary metastasectomy: outcomes and issues according to the type of surgical resection. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 2015; 63: 320-330.
90. Welter S, Theegarten D, Trarbach T et al. Safety distance in the resection of colorectal lung metastases: a prospective evaluation of satellite tumor cells with immunohistochemistry. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011; 141: 1218-1222.
91. Ripley RT, Downey RJ. Pulmonary metastasectomy. *J Surg Oncol* 2014; 109: 42-46.
92. Shiono S, Okumura T, Boku N et al. Outcomes of segmentectomy and wedge resection for pulmonary metastases from colorectal cancer. *Eur J Cardiothorac Surg* 2017; 51: 504-510.
93. Internullo E, Cassivi SD, Van Raemdonck D, Friedel G, Treasure T, ESTS Pulmonary Metastasectomy Working Group. Pulmonary metastasectomy: a survey of current practice amongst members of the European Society of Thoracic Surgeons. *Journal of Thoracic Oncology* 2008;3(11):1257-1266.
94. Ercan S, Nichols III FC, Trastek VF, Deschamps C, Allen MS, Miller DL, et al. Prognostic significance of lymph node metastasis found during pulmonary metastasectomy for extrapulmonary carcinoma. *Ann Thorac Surg* 2004;77(5):1786-1791.
95. Pfannschmidt J, Klode J, Muley T, Dienemann H, Hoffmann H. Nodal involvement at the time of pulmonary metastasectomy: experiences in 245 patients. *Ann Thorac Surg* 2006;81(2):448-454.
96. Roth JA, Putnam Jr 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):1361-1366.

97. Dominguez-Ventura A, Nichols FC, 3rd. Lymphadenectomy in metastasectomy. *Thorac Surg Clin* 2006 May;16(2):139-143.
98. Patrini D, Panagiotopoulos N, Lawrence D, Scarci M. Surgical management of lung metastases. *Br J Hosp Med* 2017;78(4):192-198.
99. Robert JH, Ambrogi V, Mermillod B, Dahabreh D, Goldstraw P. Factors influencing long-term survival after lung metastasectomy. *Ann Thorac Surg* 1997;63(3):777-784.
100. Kamiyoshihara M, Hirai T, Kawashima O, Morishita Y. Resection of pulmonary metastases in six patients with disease-free interval greater than 10 years. *Ann Thorac Surg* 1998;66(1):231-233.
101. 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 Crit Care Med* 1994 Feb;149(2 Pt 1):469-476.
102. Ollila DW, Stern SL, Morton DL. Tumor doubling time: a selection factor for pulmonary resection of metastatic melanoma. *J Surg Oncol* 1998;69(4):206-211.
103. Temple, L. K., & Brennan, M. F. The role of pulmonary metastasectomy in soft tissue sarcoma. *Seminars in thoracic and cardiovascular surgery*: Elsevier; 2002.
104. 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 May;229(5):602-10; discussion 610-2.
105. Mizuno T, Taniguchi T, Ishikawa Y, Kawaguchi K, Fukui T, Ishiguro F, et al. Pulmonary metastasectomy for osteogenic and soft tissue sarcoma: who really benefits from surgical treatment? *European Journal of Cardio- Thoracic Surgery* 2012;43(4):795-799.
106. Smith R, Pak Y, Kraybill W, Kane Iii J. Factors associated with actual long-term survival following soft tissue sarcoma pulmonary metastasectomy. *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)* 2009;35(4):356-361.

-
107. Weiser MR, Downey RJ, Leung DH, Brennan MF. Repeat resection of pulmonary metastases in patients with soft-tissue sarcoma. *J Am Coll Surg* 2000;191(2):184-190.
108. Kayton ML, Huvos AG, Casher J, Abramson SJ, Rosen NS, Wexler LH, et al. Computed tomographic scan of the chest underestimates the number of metastatic lesions in osteosarcoma. *J Pediatr Surg* 2006;41(1):200-206.
109. 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. *Journal of clinical oncology* 2002;20(16):3470-3477.
110. Harting M, Blakely M. Management of osteosarcoma pulmonary metastases. *Seminars in pediatric surgery: Elsevier*; 2006; 15(1):25-9.
111. Clavien PA, Barkun J, de Oliveira ML, Vauthey JN, Dindo D, Schulick RD et al, The Clavien-Dindo classification of surgical complications. Five years experience. *Ann.Surg.* 2009;250:187-96.
112. Belda Sanchis J, Prenafeta Claramunt N, Martinez Somolinos S, Figueroa Almanzar S. [Surgery of lung metastases]. *Arch Bronconeumol* 2011; 47 Suppl 3: 5-8.
113. Treasure T. Pulmonary metastasectomy for colorectal cancer: weak evidence and no randomised trials. *Eur J Cardiothorac Surg* 2008; 33: 300-302.
114. Schirren J, Schirren M, Lampl L, Sponholz S. Surgery for pulmonary metastases: quo vadis? *Eur J Cardiothorac Surg* 2017; 51: 408-410.
115. Kondo H, Okumura T, Ohde Y, Nakagawa K. Surgical treatment for metastatic malignancies. Pulmonary metastasis: indications and outcomes. *Int J Clin Oncol* 2005; 10: 81-85
116. Nemeth T, Szabo Z, Pecszy B et al. Changes in the surgical treatment of pulmonary metastases during the last 12 years. *Orv Hetil* 2020; 161: 1215- 1220.
117. Van Raemdonck D. Pulmonary metastasectomy: common practice but is it also best practice? *Future Oncol* 2015; 11: 11-14.

-
- 118.ESMO/European Sarcoma Network Working Group. Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2012;23(Suppl. 7):vii92–9.
- 119.Gusho CA, Seder CW, Lopez-Hisijos N, Blank AT, Batus M. Pulmonary metastasectomy in bone and soft tissue sarcoma with metastasis to the lung. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2021 Sep 13;33(6):879-84.
- 120.Lin AY, Kotova S, Yanagawa J, Elbuluk O, Wang G, Kar N et al. Risk stratification of patients undergoing pulmonary metastasectomy for soft tissue and bone sarcomas. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2015;149:85–92.
- 121.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: 877–85; discussion 884–5.
- 122.Parsons AM, Ennis EK, Yankaskas BC et al. Helical computed tomography inaccuracy in the detection of pulmonary metastases: can it be improved? *Ann Thorac Surg* 2007; 84: 1830-1836.
- 123.Cerfolio RJ, McCarty T, Bryant AS. Non-imaged pulmonary nodules discovered during thoracotomy for metastasectomy by lung palpation. *Eur J Cardiothorac Surg* 2009; 35: 786-791; discussion 791.
- 124.Detterbeck FC, Grodzki T, Gleeson F, Robert JH. Imaging requirements in the practice of pulmonary metastasectomy. *J Thorac Oncol* 2010; 5: S134- 139.
- 125.Johnson MR. Median sternotomy for resection of pulmonary metastases. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1983; 85: 516-522.
- 126.Roth JA, Pass HI, Wesley MN et al. Comparison of median sternotomy and thoracotomy for resection of pulmonary metastases in patients with adult soft-tissue sarcomas. *Ann Thorac Surg* 1986; 42: 134-138.
- 127.Kang MC, Kang CH, Lee HJ et al. Accuracy of 16-channel multi-detector row chest computed tomography with thin sections in the detection of metastatic pulmonary nodules. *Eur J Cardiothorac Surg* 2008; 33: 473-479.

- 128.Rusch VW. Pulmonary metastasectomy. Current indications. *Chest* 1995; 107: 322S-331S.
- 129.Eckardt J, Licht PB. Thoracoscopic versus open pulmonary metastasectomy: a prospective, sequentially controlled study. *Chest* 2012; 142: 1598-1602.
- 130.Van Dorp M, Beck N, Steup WH, Schreurs WH. Surgical treatment of pulmonary metastases in the Netherlands: data from the Dutch Lung Cancer Audit for Surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2020.
- 131.Carballo M, Maish MS, Jaroszewski DE, et al. Video-assisted thoracic surgery (VATS) as a safe alternative for the resection of pulmonary metastases: a retrospective cohort study. *J Cardiothorac Surg* 2009;4:13.
- 132.Gossot D, Radu C, Girard P et al. Resection of pulmonary metastases from sarcoma: can some patients benefit from a less invasive approach? *Ann Thorac Surg* 2009; 87: 238-243.
- 133.Embun R, Fiorentino F, Treasure T et al. Pulmonary metastasectomy in colorectal cancer: a prospective study of demography and clinical characteristics of 543 patients in the Spanish colorectal metastasectomy registry (GECMP-CCR). *BMJ Open* 2013; 3.
- 134.Prenafeta Claramunt N, Hwang D, de Perrot M et al. Incidence of Ipsilateral Side Recurrence After Open or VATS Resection of Colorectal Lung Metastases. *Ann Thorac Surg* 2020.
- 135.Nakajima J, Takamoto S, Tanaka M, et al. Thoracoscopic surgery and conventional open thoracotomy in metastatic lung cancer. *Surg Endosc* 2001;15(8): 849–53.
- 136.Sonett JR. Pulmonary metastases: biologic and historical justification for VATS. Video assisted thoracic surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 1999; 16 Suppl 1: S13-15; discussion S15-16.
- 137.Meng D, Fu L, Wang L et al. Video-assisted thoracoscopic surgery versus open thoracotomy in pulmonary metastasectomy: a meta-analysis of observational studies. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2016; 22: 200-206.

138. Cheang MY, Herle P, Pradhan N, Antippa P. Video-assisted thoracoscopic surgery versus open thoracotomy for pulmonary metastasectomy: a systematic review. *ANZ J Surg* 2015; 85: 408-413.
139. Marulli G, Mammana M, Comacchio G, Rea F. Survival and prognostic factors following pulmonary metastasectomy for sarcoma. *J Thorac Dis.* 2017 Oct;9(Suppl 12):S1305-S1315.
140. Reinersman JM, Wigle DA. Lymphadenectomy During Pulmonary Metastasectomy. *Thorac Surg Clin.* 2016 Feb;26(1):35-40.
141. Treasure T, Fiorentino F, Scarci M, Møller H, Utley M. Pulmonary metastasectomy for sarcoma: a systematic review of reported outcomes in the context of Thames Cancer Registry data. *BMJ Open.* 2012 Oct 8;2(5):e001736.
142. Pfannschmidt J, Klode J, Muley T, Dienemann H, Hoffmann H. Pulmonary metastasectomy in patients with soft tissue sarcomas: experiences in 50 patients *Thorac Cardiovasc Surg.* 2006 Oct;54(7):489-92.
143. Kamiyoshihara M, Hirai T, Kawashima O, Ishikawa S, Morishita Y. The surgical treatment of metastatic tumors in the lung: is lobectomy with mediastinal lymph node dissection suitable treatment? *Oncol Rep* 1998; 5: 453 – 457.
144. Berry MF. Role of segmentectomy for pulmonary metastases. *Ann Cardiothorac Surg* 2014; 3: 176-182.
145. Rami-Porta R, Tsuboi M. Sublobar resection for lung cancer. *Eur Respir J* 2009;33:426–35.
146. Welter S, Arfanis E, Christoph D, Hager T, Roesel C, Aigner C, Weinreich G, Theegarten D. Growth patterns of pulmonary metastases: should we adjust resection techniques to primary histology and size? *Eur J Cardiothorac Surg.* 2017 Jul 1;52(1):39-46.
147. Sardenberg RA, Figueiredo LP, Haddad FJ, et al. Pulmonary metastasectomy from soft tissue sarcomas. *Clinics (Sao Paulo)* 2010;65:871-6.

-
148. Dear RF, Kelly PJ, Wright GM, Stalley P, McCaughan BC, Tattersall MH. Pulmonary metastasectomy for bone and soft tissue sarcoma in Australia: 114 patients from 1978 to 2008. *Med J Aust.* 2011 Apr 18;194(8):387-91.
149. Casson AG, Putnam JB, Natarajan G, et al. Five-year survival after pulmonary metastasectomy for adult soft tissue sarcoma. *Cancer* 1992;69(3):662–8.
150. Jablons D, Steinberg SM, Roth J, et al. Metastasectomy for soft tissue sarcoma. Further evidence for efficacy and prognostic indicators. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1989;97(5):695–705.
151. Gadd MA, Casper ES, Woodruff JM, et al. Development and treatment of pulmonary metastases in adult patients with extremity soft tissue sarcoma. *Ann Surg* 1993;218(6):705–12.
152. Verazin GT, Warneke JA, Driscoll DL, et al. Resection of lung metastases from soft-tissue sarcomas. A multivariate analysis. *Arch Surg* 1992;127(12):1407–11
153. Dingemans AC, Hendriks LEL, Berghmans T, et al. Definition of Synchronous Oligometastatic Non-Small Cell Lung Cancer-A Consensus Report. *J Thorac Oncol.* 2019 Dec;14(12):2109-2119.
154. Lievens Y, Guckenberger M, Gomez D, et al. Defining oligometastatic disease from a radiation oncology perspective: An ESTRO-ASTRO consensus document. *Radiother Oncol.* 2020 Jul;148:157-166.
155. Briccoli A, Rocca M, Salone M, Guzzardella GA, Balladelli A, Bacci G. High grade osteosarcoma of the extremities metastatic to the lung: long-term results in 323 patients treated combining surgery and chemotherapy, 1985-2005. *Surg Oncol.* 2010 Dec;19(4):193-9.
156. Kim S, Ott HC, Wright CD, et al. Pulmonary resection of metastatic sarcoma: prognostic factors associated with improved outcomes. *Ann Thorac Surg* 2011;92:1780-6.
157. Buddingh EP, Anninga JK, Versteegh MI, et al. 22. Prognostic factors in pulmonary metastasized high-grade osteosarcoma. *Pediatr Blood Cancer* 2010;54:216-21.

158. Stephens EH, Blackmon SH, Correa AM, et al. Progression after chemotherapy is a novel predictor of poor outcomes after pulmonary metastasectomy in sarcoma patients. *J Am Coll Surg* 2011;212:821-6.
159. Pastorino U, Valente M, Gasparini M, et al. Median sternotomy and multiple lung resections for metastatic sarcomas. *Eur J Cardiothorac Surg* 1990;4(9):477–81.
160. Macherey S, Bruns C, Alakus H et al. Lung Metastasectomy in Pulmonary Metastatic Colorectal Carcinoma. *Zentralbl Chir* 2018; 143: 193- 204.
161. Rehders A, Hosch SB, Scheunemann P, et al. Benefit of surgical treatment of lung metastasis in soft tissue sarcoma. *Arch Surg* 2007;142:70-5.
162. Liebl LS, Elson F, Quaas A, et al. Value of repeat resection for survival in pulmonary metastases from soft tissue sarcoma. *Anticancer Res* 2007;27:2897-902.
163. Chen F, Miyahara R, Bando T, et al. Repeat resection of pulmonary metastasis is beneficial for patients with osteosarcoma of the extremities. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2009;9:649-53.
164. Hamaji M, Chen F, Miyamoto E, et al. Surgical and non- surgical management of repeat pulmonary metastasis from sarcoma following first pulmonary metastasectomy. *Surg Today* 2016;46:1296-300.
165. García Franco CE, Torre W, Tamura A, et al. Long-term results after resection for bone sarcoma pulmonary 25. metastases. *Eur J Cardiothorac Surg* 2010;37:1205-8.
166. Jaklitsch MT, Mery CM, Lukanich JM, et al. Sequential thoracic metastasectomy prolongs survival by re-establishing local control within the chest. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001;121(4):657–67.
167. Hishida T, Tsuboi M, Okumura T et al. Does Repeated Lung Resection Provide Long-Term Survival for Recurrent Pulmonary Metastases of Colorectal Cancer? Results of a Retrospective Japanese Multicenter Study. *Ann Thorac Surg* 2017; 103: 399-405.