



**UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE MÉXICO**

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION.

INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGIA

CURSO DE ESPECIALIDAD EN CIRUGIA ONCOLOGICA

SUPERVIVENCIA GENERAL EN PACIENTES CON SARCOMAS DE
PARTES BLANDAS SOMETIDOS A METASTASECTOMÍA
PULMONAR Y RE METASTASECTOMÍA

TESIS DE POSTGRADO
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE SUB ESPECIALISTA EN:

CIRUGIA ONCOLOGICA

P R E S E N T A:

DRA. KARLA SUSANA MARTIN TELLEZ

ASESOR:
DR. JOSE FRANCISCO CORONA CRUZ

México, D.F 2015.





Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



1. INDICE

1. Introducción	1
2. Marco teórico	4-14
3. Planteamiento del problema	15
4. Justificación	16
5. Objetivos	17
6. Metodología	18-20
7. Resultados	21-25
8. Discusión	26-31
9. Conclusiones	32
10. Bibliografía	33-36
11. Anexos	37



Introducción

Los sarcomas de partes blandas son un grupo heterogéneo de neoplasias que tienen en común su origen en el tejido mesenquimatoso. Representan el 1% del total de los tumores malignos, su principal sitio de presentación es en las extremidades; y el pulmón la localización más frecuente de enfermedad metastásica.

Durante el curso de la enfermedad, entre el 20 al 40% de los pacientes presentarán enfermedad a distancia y de éstos, más del 50% de los casos incluirá los pulmones, presentándose como sitio único de enfermedad en 70% del total. Desafortunadamente no existen datos clínicos específicos para sospechar esta situación por lo cual el seguimiento tanto clínico como con imagen (radiografía y tomografía axial computada de tórax) es fundamental para el diagnóstico.

A pesar de los avances, la enfermedad metastásica prevalece como la principal causa de muerte en pacientes con sarcomas de partes blandas. La supervivencia (SV) media sin tratamiento va de 12 a 14 meses y con el tratamiento quirúrgico se puede alcanzar una SV a 5 años de 26 a 40% según la histología y cuando se seleccionan de manera apropiada los pacientes, esto es, cuando cumplen con los siguientes requisitos: a) el tumor primario se encuentra controlado o es controlable, b) ausencia de enfermedad extra pulmonar, c) adecuada condición clínica y reserva pulmonar para tolerar la cirugía y d) la enfermedad metastásica es susceptible de llevar a resección completa. Es por lo tanto, fundamental evaluar en nuestra población el beneficio en la supervivencia que puede generarse con una adecuada selección de pacientes para llevar a metastasectomías pulmonares e incluso a re-metastasectomías de acuerdo a los criterios antes mencionados ya que es el único tratamiento actual potencialmente curativo para éste grupo de pacientes.



Marco Teórico

Antecedentes Históricos

La primera referencia de un tumor de partes blandas se realizó en el Papiro de Ebers en el año 1500 A.C. y se reconocía como un tumor de consistencia “adiposa”, se recomendaba tratarlo mediante resección en caso de que no fuera de gran tamaño; posteriormente, Hipócrates reconoció tumores superficiales y profundos en las extremidades sin embargo el término sarcoma es de origen griego y fue dado gracias a Galeno, quien describió un tumor como “ excrecencia de carne” o con apariencia de carne cruda.¹

El evento que inició el estudio de los sarcomas fue la evaluación microscópica y la identificación del tejido conectivo por Dutch Leeuwenhoek², posteriormente en los años 1700s el cirujano inglés John Hunter propuso escindir los tumores con un margen de tejido sano, generando así las bases del tratamiento quirúrgico actual. En 1809 Abernathy realizó la primera clasificación de los sarcomas de acuerdo a su lugar de origen ³. En 1845, Hebert publicó el primer atlas ilustrado de tumores de tejido blandos y describió el rabdomiosarcoma y los tumores desmoides extra abdominales. Finalmente Virchow en Berlín, Gross en Filadelfia y Wilks en Londres realizaron 3 reportes de como diferenciar los sarcomas de los carcinomas y se nombraron de acuerdo a su composición. ⁴

En 1874 se identificó la capacidad de los sarcomas de diseminarse por vía hematogena y en 1902 Borst al fin concluye que los sarcomas son tumores malignos

¹Hajdu SI. Greco-Roman thought about cancer. *Cancer*. 2004; 100:2048 -2051.

²Pilcher JE. Guy de Chauliac and Henri de Mondeville. A surgical retrospect. *Ann Surg*. 1895;21:84–102.

³Abernethy J. *Surgical Observations on the Constitutional Origin and Treatment of Local Diseases*. London: Longman; 1809.

⁴ Hadu SI. Soft Tissue Sarcomas. *Cancer*. 2007; 109: 9,1697-1704.



originados en tejido mesenquimatoso y en 1939 Broders los divide de acuerdo al grado histológico, en 1977 aparece la primera clasificación TNM que incluye sarcomas a la cual posteriormente se agrega la división de tumores superficiales y profundos ⁵.

Desde los años ochenta se publicaron diversas series de casos que resaltan los resultados posteriores a metastasectomías pulmonares en términos de supervivencia a 5 años los cuales han sido alentadores sin embargo, debido a la heterogenicidad de este grupo de tumores, aún hoy en día no existen criterios bien definidos de quienes son los pacientes ideales para este abordaje y evitar la morbilidad de un procedimiento que no genere beneficios.

Definición y Epidemiología

Los sarcomas como grupo representan el 1% del total de las neoplasias, la incidencia global se calcula en 1.8 a 5 casos / 100,00 habitantes / año. ⁶ En Estados Unidos se estima que en 2015 se diagnosticarán 11,930 casos nuevos de sarcomas de partes blandas con 4,870 muertes.⁷ Las extremidades son el sitio más común de presentación en hasta el 45% de los casos seguido del tronco. Existen más de 50 tipos histológicos distintos de sarcomas, lo más frecuentes son histiocitoma fibroso maligno, liposarcoma y leiomiomasarcoma. ⁸

⁵Russell WO, Cohen J, Enzinger FM, et al. A clinical and pathological staging system for soft tissue sarcomas. *Can- cer*. 1977;40:1562–1570

⁶ Wibmer C, Leithner A, Zielonke N, et al. Increasing incidence rates of soft tissue sarcomas? A population-based epidemiological study and literature review. *Ann Oncol*. 2010. 21 (5):1106-11.

⁷ NCCN Guidelines Soft Tissue Sarcoma V 1.2015

⁸ Soft Tissue Sarcomas: Current Management and Future Directions. *Sure Clin N Am* 2009 (89): 235-247.



Factores de Riesgo

En el 80% de los casos no es posible comprobar ningún factor de riesgo asociado a la aparición de sarcomas, sin embargo en el 20% restante podemos identificar 2 grupos de riesgo principales aquellos considerados como factores ambientales y por otro lado los genéticos. Dentro de los factores de riesgo ambientales más relevantes se encuentran; la radiación (hasta en 5%), sustancias químicas como herbicidas, pesticidas e insecticidas (1%), linfedema crónico e infecciones virales (herpes virus tipo 8 y VIH).⁹ La asociación de sarcomas a algún traumatismo previo es aún controversial y se considera que puede ser únicamente asociado como factor detonante para que el paciente note alguna alteración sin tener influencia en el desarrollo de esta patología.¹⁰

Por otro lado, dentro de los factores de riesgo genéticos se encuentran los siguientes síndromes; Síndrome de Li-Fraumeni, retinoblastoma, síndrome de Werner, síndrome de Gardner, neurofibromatosis tipo 1 y 2, así como aquellos síndromes que se asocian con un estado de inmunosupresión.¹¹ El antecedente de haber padecido un sarcoma previo, incrementa el riesgo de 18 a 30 veces de presentar un segundo tumor de ésta categoría.¹² Finalmente, es importante saber que 2 a 4% del total de los pacientes con sarcomas cuentan con una mutación de P53 ya sea asociado o no a algún síndrome genético familiar.¹³

⁹ Burmingham Z, Hashibe M, Spector L, et al. Epidemiology of Sarcoma. *Clinical Sarcoma Research*. 2012. 2-14.

¹⁰ Thomas DM, Ballinger ML. Etiologic, environmental and inherited risk factors in sarcomas. *J Surg Oncol*. 2015; 111:490-495.

¹¹ Zahm SH, Fraumeni JF Jr: The epidemiology of soft tissue sarcoma. *Semin Oncol* 1997;24:504–514

¹² Fernebro J, Bladstrom A, Rydholm A, et al.: Increased risk of malignancies in a population-based study of 818 STS patients. *Br J Cancer* 2006;95:986–990.

¹³ Mitchell G, Ballinger ML, Wong S, et al.: High frequency of germline TP53 mutations in a prospective adult-onset sarcoma cohort. *PLoS ONE* 2013;8:e69026.



Presentación / Historia Natural

Como se menciona previamente, el principal sitio de presentación de los sarcomas de partes blandas son las extremidades predominando las extremidades inferiores y específicamente en el muslo. Por lo general, el único dato clínico al momento de la presentación es el aumento de volumen progresivo que en la mayoría de los casos es indoloro y con un tiempo de evolución variable. El crecimiento rápido, la consistencia heterogénea y que se encuentren fijos puede orientar el diagnóstico de un tumor maligno sin embargo debe siempre corroborarse por medio de una biopsia, que idealmente se realiza con aguja de corte en el sitio donde se planea la resección quirúrgica para obtener tejido suficiente para estudios de inmunohistoquímica.¹⁴

La diseminación de los sarcomas es principalmente por vía hematológica afectando en un 70 a 80% los pulmonares, seguido del hígado en 15% y el hueso en 4% de los casos, es por esto que dentro de la evaluación de la enfermedad los estudios de imagen son fundamentales para determinar la extensión de la misma tanto de forma local como a distancia ya que hasta en 10% de los pacientes se descubre enfermedad a distancia al momento del diagnóstico. La diseminación linfática es rara y en general se presenta en 3- 5% de los pacientes, sin embargo existen ciertos tipos histológicos bien definidos que se consideran de mayor riesgo para presentar enfermedad ganglionar entre los cuales se encuentran los sarcomas epiteloideos, rhabdomiosarcoma, sarcomas de células claras y angiosarcomas.¹⁵ Las recaídas tanto locales como a distancia son frecuentes e involucran hasta el 50% de los

¹⁴ Hueman MT, Thornton K, Herman JM et al. Management of extremity soft tissue sarcoma. Surg Clin N Am. 2008 88 (3): 539-557.

¹⁵ Y. Fong, D.G. Coit, J.M. Woodruff, et al. Lymph node metastasis from soft tissue sarcoma in adults: analysis of data from a prospective database of 1772 sarcoma patients. Ann Surg, 217 (1993), pp. 72-77



pacientes, por lo general se presentan en los primeros 3 años posterior al diagnóstico y cuando son lesiones pulmonares suelen ser asintomáticas.¹⁶

Estadificación

Tumor Primario (T)	
TX	El tumor no es evaluable
T1 T1a T1b	Tumor menor a 5cm en su dimensión máxima Superficial Profundo *
T2 T2a T2b	Tumor mayor a 5cm en su dimensión máxima Superficial Profundo

* Superficial se localiza por arriba de la fascia sin invasión a la misma y profundo por debajo de la fascia o con invasión a ésta.

Ganglios Regionales (N)	
NX	No se pueden evaluar
N1	Ausencia de metástasis en ganglios regionales
N2	Presencia de metástasis en ganglios regionales

Metástasis a Distancia (M)	
M0	Ausencia de enfermedad metastásica
M1	Presencia de enfermedad matemática

¹⁶ 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 .



Grado Histológico (G)	
GX	No pueden ser evaluado
G1	Grado 1
G2	Grado 2
G3	Grado 3

Etapas Clínicas

EC IA	T1a	N0	M0	G1, GX
	T1b	N0	M0	G1, GX
EC IB	T2a	N0	M0	G1, GX
	T2b	N0	M0	G1, GX
EC IIA	T1a	N0	M0	G2, G3
	T1b	N0	M0	G2, G3
EC IIB	T2a	N0	M0	G2
	T2b	N0	M0	G2
EC III	T2a, T2b	N0	M0	G3
	Cualquier T	N1	M0	Cualquier G
EC IV	Cualquier T	Cualquier N	M1	Cualquier G

**De acuerdo a 7a edición de manual AJCC¹⁷*

¹⁷ American Joint Committee on Cancer (AJCC) Cancer Staging Manual, Seventh Ed. 2010. Chicago, IL. Springer Science.



Clasificación patológica

Tumores Lipomatosos	Liposarcoma desdiferenciado Liposarcoma mixoide / de células redondas Liposarcoma pleomórfico
Tumores Fibroblásticos / Miofibroblásticos	Fibrosarcoma Mixofibrosarcoma de bajo grado Fibrosarcoma esclerosante epiteloide
Tumores Fibrohistiocíticos	Sarcoma pleomórfico indiferenciado / Histiocitoma fibroso maligno (incluye pleomórfico, de células gigantes, mixoide, de alto grado, inflamatorio)
Tumores de Músculo Liso	Leiomiomasarcoma
Tumores de Músculo Esquelético	Rabdomiosarcoma (embrionario, alveolar y pleomórfico)
Tumores Vasculares	Hemangioendotelioma epiteloide Angiosarcoma
Tumores de Nervios Periféricos	Tumor maligno de vaina nerviosa
Tumores Cartilagosos / Óseos	Condrosarcoma extraesquelético Osteosarcoma extraesquelético
Tumores de Diferenciación Incierta	Sarcoma sinovial Sarcoma epiteloide Sarcoma Aveolar Sarcoma de células claras de tejidos blandos Condrosarcoma extraesquelético mixoide Tumor neuroectodérmico primitivo (Sarcoma de Ewing) Tumor desmoplásico de células redondas y pequeñas Tumor rabdoide extrarenal Sarcoma indiferenciado sin patrón específico

* ¹⁸ Clasificación OMS 2002

¹⁸ Fletcher C, Unni K, Mertenx FE. World Helath Organization Classification of tumours. Pathology and genetics of tumours of soft tissue and bone. IACR Press, Lyon (France) 2002.



Enfermedad Metastásica

Se estima que el 10% de los pacientes con sarcomas de partes blandas presentan enfermedad metastásica al momento del diagnóstico y un cuarto de aquellos con enfermedad localizada presentarán metástasis en el transcurso de la enfermedad incrementándose hasta un 70% en pacientes con tumores de alto grado. Como ya se mencionó, el pulmón es el principal órgano afectado.¹⁹

El desarrollo de la enfermedad metastásica representa en la actualidad un gran reto y un problema clínico ya que al ser un grupo tan diversos de tumores no se ha logrado establecer un tratamiento estándar; la respuesta a la quimioterapia es baja (aproximadamente 30%) y no proporciona un beneficio en la SV.²⁰ El manejo quirúrgico representa hoy en día la mejor opción terapéutica en este grupo de pacientes, mejorando la SV a 3 años hasta el 30 a 42% según la serie.

Weinlechner realizó la primera metastasectomía pulmonar al remover incidentalmente 2 lesiones pulmonares durante la resección de un sarcoma de pared torácica,²¹ posteriormente Alexander y Haight en 1947, fueron los primeros en demostrar una ventaja en la supervivencia con este abordaje y describieron los criterios para la selección de pacientes: a) control del tumor primario, b) Ausencia de enfermedad extra-torácica y c) adecuada reserva pulmonar, los cuales siguen vigentes en la actualidad.²² Una vez que se demostró el aumento en la SV con las

¹⁹ Pisters PW, Leung DH, Woodruff J, et al. Analysis of prognostic factors in 1041 patients with localized soft tissue sarcomas of the extremities. *J Clin Oncol* 1996;14(5):1679–89.

²⁰ J.Y. Blay, M. van Glabbeke, J. Verweij, et al. Advanced soft-tissue sarcoma: a disease that is potentially curable for a subset of patients treated with chemotherapy. *Eur J Cancer*, 39 (1) (2003), pp. 64–69.

²¹ Weinlechner J. Tumoren an der Brustwand und deren Behandlung resection der rippeneröffnung der Brusthöhle und partielle Entfernung der Lunge. *Weiner Med Wrsch*, 32 (1882), pp. 589–591

²² Alexander J., Haight C. Pulmonary resection for solitary metastatic sarcomas and carcinomas. *Surg Gynecol Obstet*, 85 (2) (1947), pp. 129–146



metastasectomías pulmonares se ha aceptado este tratamiento como la principal opción en el arsenal terapéutico a pesar de no considerarse estándar.

El principal estudio para la valoración de la extensión de la enfermedad es la tomografía axial computada (TAC) de tórax y se considera ideal para la detección de lesiones mayores a 5mm; la sensibilidad y especificidad de la resonancia magnética (RM) es comparable a la de la TAC pero requiere mayor tiempo e incremento en costos sin ofrecer ningún beneficio.²³ Cuando se compara la TAC con una tomografía por emisión de positrones (PET -CT), ésta última tiene menor sensibilidad (50-86% Vs 95-100%).²⁴

Cuando se ha decidido que un paciente tiene enfermedad metastásica técnicamente resecable y limitada al tórax, el siguiente punto por evaluar es la reserva cardiopulmonar funcional, lo cual puede realizarse con una espirometría. El procedimiento mas comúnmente utilizado es la resección en cuña de las lesiones o segmentectomías, las cuales se reportan en 73-86% de los casos con una baja tasa de mortalidad (0-3.7%) y de morbilidad (6-14%).^{25,26} Dentro de los abordajes quirúrgicos utilizados se encuentran: esternotomía media, toracotomía transesternal, toracotomía posterolateral (TCPL) y toracoscopia video asistida (VATS). Los estudios que han comparado los procedimientos abiertos contra aquellos de mínima invasión

²³ Christie-Large M, James SL, Tiessen L, et al. Imaging strategy for detecting lung metastases at presentation in patients with soft tissue sarcomas *Eur J Cancer*, 44 (13) (2008), pp. 1841–1845.

²⁴ Iagaru A, Chawla S., Menendez L, et al. 18F-FDG PET and PET/CT for detection of pulmonary metastases from musculoskeletal sarcomas. *Nucl Med Commun*, 27 (10) (2006), pp. 795–802.

²⁵ Van Geel AN, Pastorino U., Jauch KW, et al. Surgical treatment of lung metastases: the European Organization for Research and Treatment of Cancer-Soft Tissue and Bone Sarcoma Group study of 255 patients. *Cancer*, 77 (4) (1996), pp. 675–682.

²⁶ Garcia Franco CE, Algarra SM, Ezcurra AT, et al. Long-term results after resection for soft tissue sarcoma pulmonary metastases. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 9 (2) (2009), pp. 223–226.



demuestran resultados con supervivencia similar.²⁷ Los beneficios potenciales cuando se eligen la técnica por VATS son una disminución en la morbilidad perioperatoria, presentando menor dolor postoperatorio, menor estancia intrahospitalaria, un regreso mas rápido a las actividades de la vida diaria y mas importante aún, que en caso de requerir una segunda o incluso tercera intervención por recurrencias éstas son técnicamente más sencillas que cuando el primer procedimiento se realizó de manera convencional;²⁸ sin embargo, el éxito de la cirugía toracoscópica depende en gran medida de la experiencia del cirujano y su capacidad para identificar los nódulos pulmonares ya visualizados por estudios de imagen así como nuevos depositos secundarios que se han reportado hasta en 18 a 42% de los casos.²⁹ Hoy en día, se han desarrollado técnicas para mejorar la identificación transoperatoria de nódulos pequeños o de difícil localización, entre las que se encuentra ultrasonido intraoperatorio, marcaje con contraste o material radioactivo, marcaje con arpón o localización transbronquial entre otros.^{30,31}

Ya sea el abordaje abierto o toracoscópico el cirujano debe asegurar una resección completa ya que es el principal factor pronóstico posterior a la cirugía.³² Cuando se comparan pacientes que han sido llevados a R0 con aquellos que tuvieron una resección con enfermedad microscópica en los márgenes (R1) o macroscópica (R2)

²⁷ 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 (1):238-43.

²⁸ Kondo R, Hamanaka K, Kawakami S, et al. Benefits of video-assisted thoracic surgery for repeated pulmonary metastasectomy. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 2010; 58 (10):516-23.

²⁹ McCormack PM, Ginsberg KB, Bains MS, et al Accuracy of lung imaging in metastases with implications for the role of thoracoscopy. *Ann Thorac sURG*. 1996;62 (1):213-6.

³⁰ Powell TI, Jangra D, Clifton JC, et al. Peripheral lung nodules: fluoroscopically guided video-assited thoracoscopic resection after computer tomography-guided localization using platinum macrocells. *Ann Surg* 2004;240(3);481-8.

³¹ Mattioli S, D`Ovidio F, Daddi N, et al. Transthoracic endosonography for the intraoperative localization of lung nodules. *Ann Thorac Surg* 2005; 79 (2):443-9.

³² Smith R, Demmy TL. Pulmonary metastasectomy for soft tissue sarcoma.2012. *Surg Oncol Clin N Am* 21: 269-286.



la diferencia en la media de supervivencia se vuelve evidente siendo de 32 Vs 11 Vs 9.5 meses respectivamente.³³ A pesar de una resección R0, 45 a 83% de los pacientes presentarán recurrencias pulmonares; este grupo requiere una evaluación minuciosa ya que cuando es posible la re-resección de las lesiones cumpliendo los mismos criterios que en la cirugía inicial, se genera un beneficio en la supervivencia específica para la enfermedad a 5 años que puede ser de hasta 36%.³⁴ En series publicadas recientemente se ha establecido el papel de la re-metastasectomía como uno de los factores de buen pronóstico ya que permite identificar un subgrupo de pacientes con una biología tumoral favorable y con buen estado funcional para mantener la enfermedad en control.

El tratamiento sistémico adyuvante se encuentra basado principalmente en 2 fármacos: Doxorubicina e ifosfamida, los cuales muestran respuestas de aproximadamente 25% con una respuesta clínica completa de 5% y una SV media de 12 meses.³⁵ Cuando la quimioterapia se administra como tratamiento neoadyuvante la tasa de respuesta va de 30 a 50% con una tasa de respuesta clínica completa de 12 a 21% sin embargo, no existe diferencia en la SV postmetastasectomía entre los pacientes que presentan respuesta parcial o completa, siempre y cuando se logre un R0.³⁶

³³ Smith R, Pak Y, Kraybill , et al. Factors associated with actual long-term survival following soft tissue sarcoma pulmonary metastasectomy. *Eu J Surg Oncol* 2009; 35(4):356-61.

³⁴ Weiser MR, Downey RJ, Leung DH, et al. Repeat resection of pulmonary metastases in patients with soft tissue sarcoma. *J Am Coll Surg* 2000; 191:184-90

³⁵ Sleijfer S, Seynaeve C, Verweij J. Using single-agent therapy in adult patients with advanced soft tissue sarcoma can still be considered standard care. *Oncologist* 2005;10 (10); 833-41.

³⁶Canter RJ, Qin LX, Downey RJ, et al. Perioperative chemotherapy in patients undergoing pulmonary resection for metastatic soft-tissue sarcoma of the extremity. A retrospective analysis. *Cancer*. 2007; 25(8): 978-86.



Planteamiento del Problema

Los sarcomas de partes blandas tienen predilección por la diseminación hematológica generando enfermedad metastásica hasta en el 50% de los pacientes, y siendo ésta la principal causa de muerte. No existe aún un tratamiento definido para este escenario ya que en general se consideran tumores poco sensibles a la quimioterapia y la radioterapia mejora únicamente el control local. La dificultad para realizar un estudio prospectivo bien diseñado en un grupo tan diversos de neoplasias no ha permitido establecer el abordaje quirúrgico de la enfermedad pulmonar metastásica como estándar, a pesar de ello, es actualmente el único tratamiento con potencial curativo, por lo cual éste estudio pretende determinar la ventaja en la SV general posterior a metastasectomía pulmonar y re-metastasectomía en los pacientes del Instituto Nacional de Cancerología con diagnóstico de sarcoma de partes blandas.



Justificación

Dado que la enfermedad metastásica es la principal causa de muerte en pacientes con sarcomas de partes blandas y que el pulmón representa el sitio más frecuente de recaída, es indispensable determinar el beneficio que se ofrece a este grupo de pacientes cuando son sometidos a metastasectomías pulmonares; así como identificar cuales son los factores de buen pronóstico que se asocian a mejor SV posterior a la intervención quirúrgica para seleccionar adecuadamente los pacientes y se pueda obtener el beneficio máximo llegando a considerar incluso una segunda intervención.



Objetivo

Objetivo Principal

- Reportar la supervivencia general post metastasectomía para pacientes con sarcomas de partes blandas que fueron sometidos a metastasectomía pulmonar y que fueron tratados únicamente en ésta institución.

Objetivos Secundarios

- Identificar la supervivencia general en pacientes que son sometidos a re-metastasectomía.
- Identificar factores de buen pronóstico asociados a una mayor supervivencia.
- Comparar la supervivencia general en pacientes que presentan enfermedad metastásica sincrónica Vs metacrónica.



Metodología

Tipo de Estudio

- Retrospectivo, descriptivo, observacional y de cohorte.

Universo

- Pacientes del Instituto Nacional de Cancerología

Población de estudio

- Pacientes con diagnóstico de sarcomas de partes blandas y enfermedad pulmonar metastásica sincrónica o metacrónica sometidos a metastasectomía con intento curativo en el período de Enero de 2005 a Diciembre de 2013.

Criterios de Inclusión

- Diagnóstico de sarcomas de partes blandas
- Enfermedad pulmonar metastásica susceptible de resección completa
- Adecuada reserva cardio-pulmonar para la resección
- Buen estado funcional (ECOG 0-2) ³⁷
- Aceptan cirugía como tratamiento de enfermedad metastásica
- Tumor primario controlado o controlable

Criterios de Exclusión

- Presencia de enfermedad metastásica fuera del pulmón
- Enfermedad metastásica pulmonar no susceptible de resección completa
- Ausencia de reportes histopatológicos del tumor primario y la lesión metastásica.

³⁷ Oken, M.M., Creech, R.H., Tormey, D.C., Horton, J., Davis, T.E., McFadden, E.T., Carbone, P.P.: Toxicity And Response Criteria Of The Eastern Cooperative Oncology Group. Am J Clin Oncol 5:649-655, 1982.



- Pobre estado funcional

Periodo de Estudio

- Revisión de todos los expedientes clínicos escritos y electrónicos del Instituto Nacional de Cancerología con diagnóstico de sarcoma de partes blandas sometidos a metastasectomía pulmonar con intento curativo en el periodo de 1 de Enero de 2005 a 31 de Diciembre de 2013.

Recolección de datos

- Se incluyeron datos del tumor primario, edad y sexo del paciente, resultados histopatológicos del tumor primario y de la lesión metastásica, tiempo a la presentación de enfermedad metastásica como sincrónica (menos de 6 meses del diagnóstico primario) o metacrónica (más de 6 meses del diagnóstico primario), tiempo de recurrencia y si se realizó re-metastasectomía para ésta, así como supervivencia global.

Análisis Estadístico

- Para fines descriptivos las variables continuas se agruparon en medias con Desviación Estándar (DE) y medianas con rangos; así mismo, las variables categóricas se agruparon como frecuencias, proporciones e intervalos de confianza (IC) de 95%. La prueba de chi-cuadrada de Pearson y la de razón de momios (OR) se emplearon para la comparación de variables nominales. Las variables con significancia estadística en el análisis univariado ($p < 0.05$) se incluyeron en el análisis multivariado o regresión logística de Cox. El Periodo Libre de Enfermedad (PLE) y la Supervivencia Global (SG) se



analizaron con el método de Kaplan-Meier y las comparaciones entre sub-grupos se realizó mediante la prueba de lo g - rank . Todas las variables se dicotomizaron para el análisis de supervivencia. Se empleo el software IBM SPSS Statistics V 22.0.0.0 para Mac OS para el análisis de los datos.



Resultados

Se identificaron 66 pacientes, 36 hombres (54.5%) y 30 mujeres (45.5%). La edad media fue de 44.6 años. La histología más frecuente fue el sarcoma sinovial (47%). 30 (45.5%) pacientes presentaron metástasis sincrónicas y 36 (54.5%) fueron metacrónicas. 32 (48.5%) casos presentaron enfermedad bilateral. Se realizó metastasectomía como tratamiento inicial en 54 (81.8%) casos y 12 (18.2%) recibieron quimioterapia preoperatoria. La evaluación de la reseccabilidad de la enfermedad metastásica se realizó mediante TAC en el 100% de los casos y ninguna lesión requirió biopsia preoperatoria. Se logró resección completa en 48 casos (72.7%) con un promedio de lesiones reseccadas de 3.3 (1-27). El procedimiento más frecuentemente realizado fue la resección en cuña en 47 casos (71.2%) sin embargo se realizaron 9 lobectomías y 3 neumonectomías. Del total de los casos 59 (89.4%) se realizaron por toracotomía postero lateral y 7 (10.6%) por abordaje toracoscópico. El tiempo promedio de seguimiento fue de 32.4 meses con una supervivencia general de 56.2 meses.

43 (65.2%) pacientes presentaron recurrencia, de éstos 23 (53%) con enfermedad pulmonar aislada de los cuales 18 fueron sometidos a re-metastasectomía logrando una resección completa (R0) en el 94.4% de los casos, con una supervivencia general de 96.2 meses.

En el estudio multivariado, la resección completa y la re-metastasectomía fueron los únicos factores asociados a una mayor supervivencia. La presencia de enfermedad metacrónica comparada con la sincrónica muestra una tendencia hacia mejor supervivencia sin llegar a ser estadísticamente significativo.



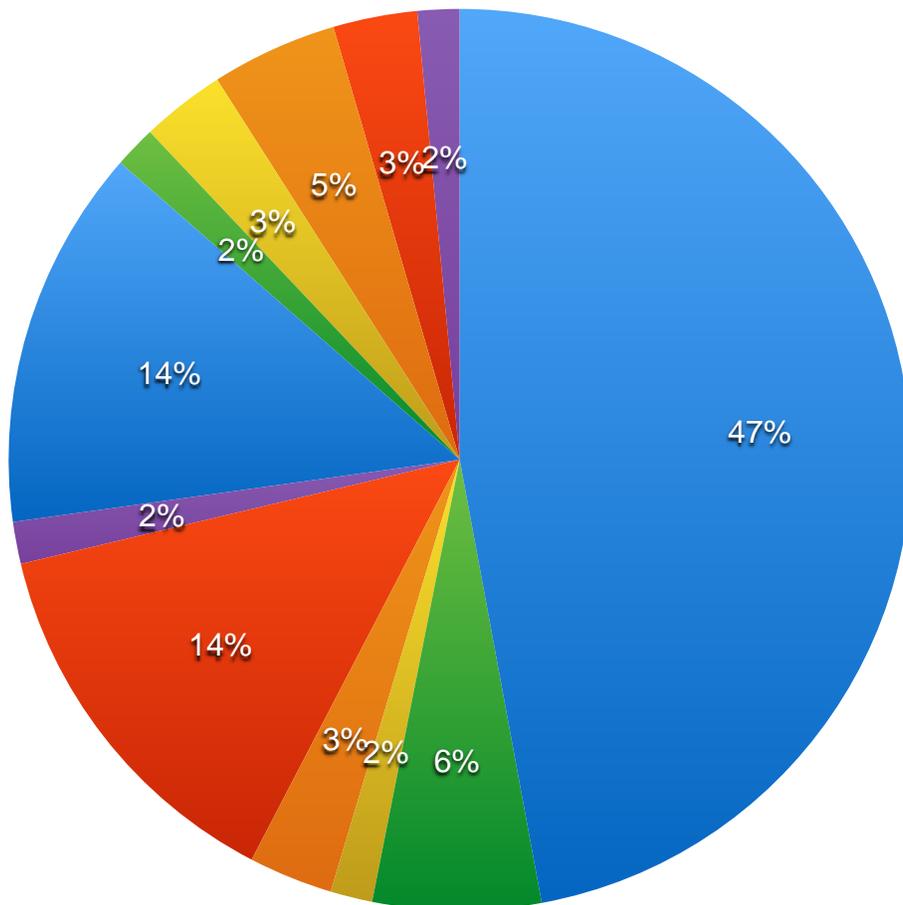
	N	%
TIEMPO DE PRESENTACION		
Sincrónico	30	45.5
Metacrónico	36	54.5
DISTRIBUCION		
Unilateral	34	51.5
Bilateral	32	48.5
NUMERO DE LESIONES METASTASICAS		
Unica	32	48.5
2-3	11	16.7
> 3	23	34.8

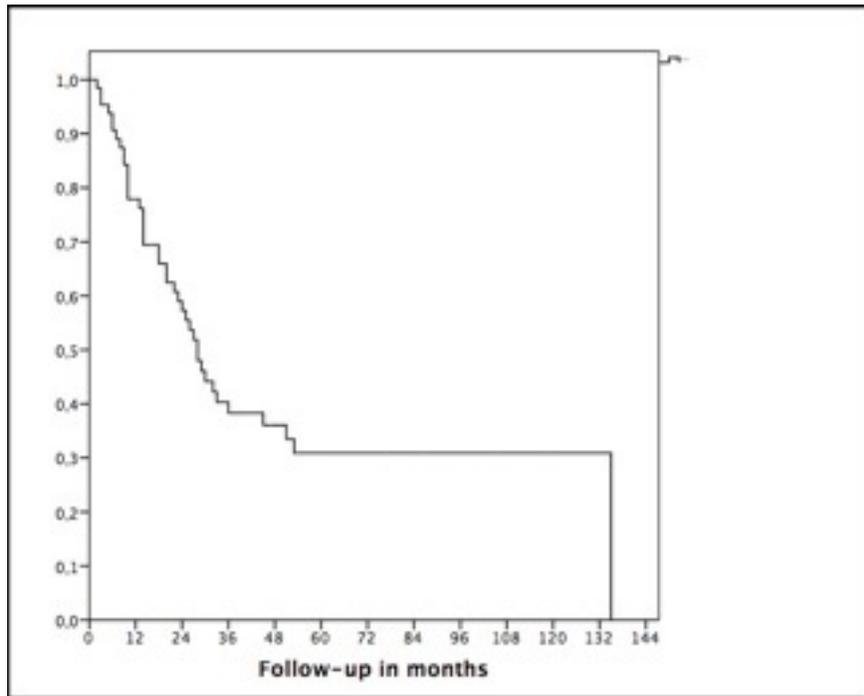
	N	%
ABORDAJE QUIRURGICO		
Unilateral (En etapas)	65	98.5
Bilateral	1	1.5
Toracotomía	59	89.4
Toracoscopía	7	10.6
EXTENSION DE LA RESECCIÓN		
Resección en cuña	53	80.4
Lobectomía	10	15.1
Neumonectomía	3	4.5
TIPO DE RESECCIÓN		
R0	48	72.7
R1/R2	18	27.3



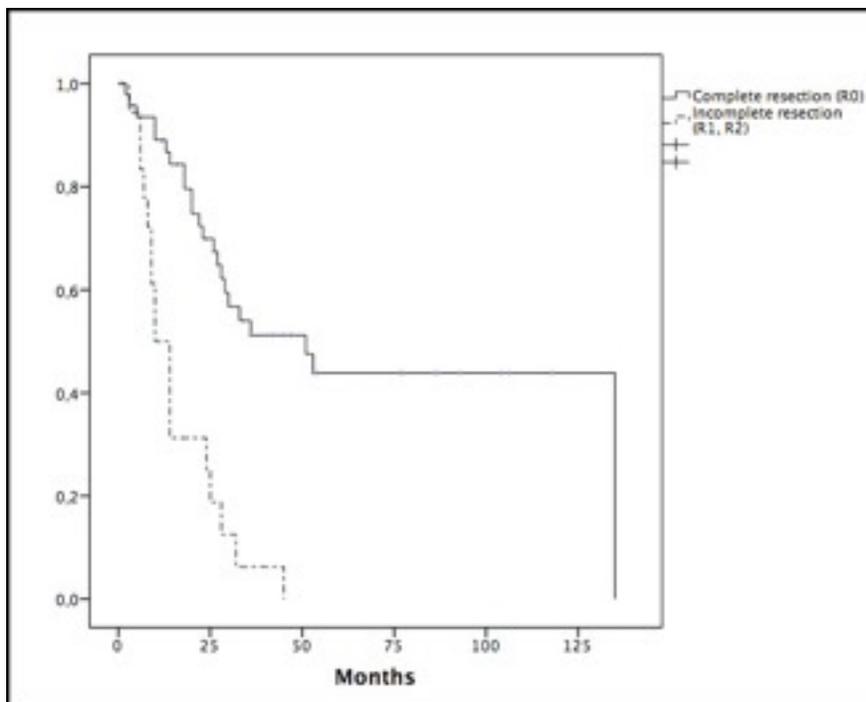
Distribución de % por Histologías

- Sarcoma Sinovial
- Leiomiosarcoma
- Sarcoma Fusocelular
- Rabdomiosarcoma
- HFM
- Liposarcoma
- Sarcoma Epiteloide
- Sarcoma Alveolar
- Dermatofibrosarcoma
- Condrosarcoma
- Sarcoma Neurogénico
- Sarcoma de Células dendríticas

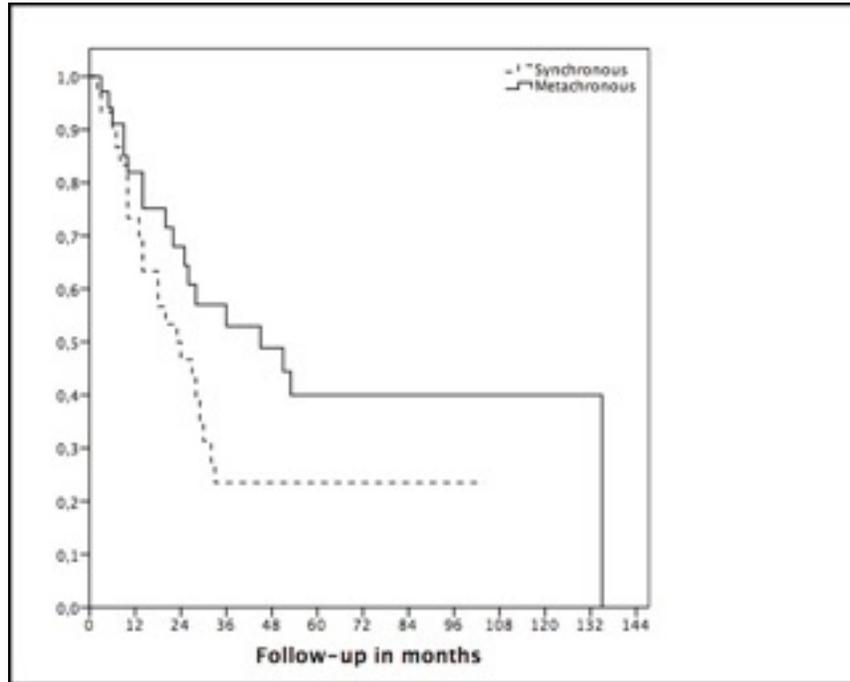




SUPERVIVENCIA MEDIA
56.2 meses (95% CI, 41.6-70.8)



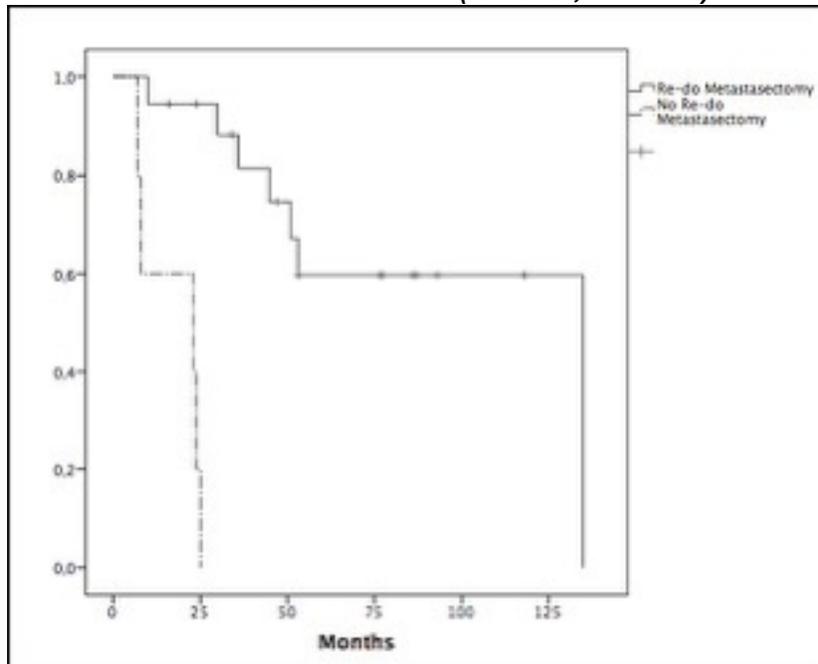
SUPERVIVENCIA EN R0 Vs R1/ R2 (p= 0.001)
Resección Completa (R0) 72.8 meses (95% CI, 54.6-91)
Resección Incompleta (R1/R2) 16 meses (95% CI, 10.5 -21.4)



SUPERVIVENCIA METÁSTASIS SINCRÓNICAS Vs METACRÓNICAS $p=(0.072)$

Metacrónicas 68.5 meses (95% CI, 47.1-89.9)

Sincrónicas 38 meses (95%CI, 24-51.9)



SUPERVIVENCIA CON RE METASTASECTOMIA Vs NO REMETASTASECTOMIA

$p=(<0-001)$

Con Re-metastasectomía 96.2 meses (95% CI, 89.9 -122.5)

Sin Re-metastasectomía 17.4 meses (95% CI, 9.4-25.3)



Discusión

El tratamiento quirúrgico de la enfermedad pulmonar metastásica en pacientes con sarcomas de partes blandas es hasta hoy el único que ha demostrado prolongar la supervivencia de hasta el 40% de los pacientes.³⁸ La adecuada identificación de los factores asociados a un mejor pronóstico para así realizar una mejor selección de los pacientes que serán sometidos a cirugía ha sido posible gracias a diversos estudios retrospectivos; sin embargo existen variaciones sobre cuales tienen un verdadero impacto en la supervivencia considerando a la resección completa (R0) como el único factor consistente tanto en análisis univariado o multivariado en todos los estudios.^{39, 40.} En nuestros resultados, además del R0, el ser sometido a una re-metastasectomía es un factor asociado a mejor SV en el análisis multivariado. Dentro de otros factores que se asocian a un beneficio en la SV global en otros estudios se encuentra la diferencia entre aquellos pacientes que presentan enfermedad sincrónica Vs aquellos con enfermedad metacrónica; en este estudio únicamente se demostró una tendencia a mejorar la SV cuando los pacientes tienen enfermedad metacrónica, sin embargo no es estadísticamente significativa.⁴¹

En cuanto al abordaje quirúrgico, las técnicas de mínima invasión han demostrado ser equiparables en cuanto a resultados oncológicos, sin embargo su uso aún se encuentra limitado por factores técnicos y características especiales de los pacientes y las lesiones metastásicas ya que la palpación de el parénquima pulmonar ayuda a

³⁸ Kon Z, and Martin L. Resection for thoracic metastases from sarcoma. *Oncology (Williston Park)* 2011;25:1198-1204.

³⁹ Billingsley KG, Brennan MF, Leung DH, et al. Pulmonary metastases from soft tissue sarcoma: analysis of patterns of disease and post metastasis survival *Ann Surg* 1999.;229:602-610

⁴⁰ Sardenberg RA, Figueiredo LP, Haddad FB, et al. Pulmonary metastasectomy for soft tissue sarcomas. *Clinics* 2010; 65 (9):871-876.

⁴¹ Ferguson PC, Deheshi BM, Chung P et al. Soft tissue sarcoma presenting with metastatic disease: outcome with primary surgical resection. *Cancer* 2011; 117 (2):372-9.



identificar mayor número de lesiones. Ellis y colaboradores⁴² sugieren que el abordaje abierto sea el estándar para poder identificar lesiones con mayor precisión ya que al comparar las lesiones encontradas por TAC versus aquellas palpadas encuentran una diferencia de 2.12 versus 3.24. Aquellos autores que favorece la cirugía toracoscópica consideren el hecho de que aquellos nódulos de 1 a 2 mm que se presentan en el pulmón y que no son identificados por estudios de imagen, tampoco los serán por palpación y en cambio, en caso de recurrencia pulmonar la cirugía por VATS si hará más sencillo un segundo abordaje⁴³, extra a ésta ventaja no se ha demostrado hasta ahora alguna diferencia en las tasas de recurrencia y período libre de enfermedad entre ambas técnicas quirúrgicas; incluso cuando los pacientes son sometidos a esternotomía media para evaluación de ambos pulmones en un tiempo quirúrgico único, las tasas de recurrencia persisten hasta un 40% sin hacer diferencia en la supervivencia.⁴⁴ En nuestra serie, únicamente el 10% de los pacientes fueron operados por un abordaje toracoscópico sin ninguna diferencia en cuanto a la tasa de R0 o supervivencia identificada.

Los sarcomas de partes blandas son un grupo de neoplasias que en general presentan baja respuesta a la quimioterapia. Solamente el 18.2% de nuestros pacientes recibieron tratamiento con quimioterapia preoperatoria, sin tener algún impacto en la supervivencia general. El valor de la quimioterapia neo adyuvante o adyuvante en el escenario de enfermedad metastásica en pacientes con sarcomas

⁴² Ellis MC, Hessman CJ, Weerasinghe R, et al. Comparison of pulmonary nodule detection rates between preoperative CT imaging and intraoperative lung palpation. *Am J Surg* 2011;201 619-622.

⁴³ Kondo R, Hamanaka k, kawakami S, et al. Benefits of video-assisted thoracic surgery for repeated pulmonary metastasectomy. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 2010; 58 (10): 516-523.

⁴⁴ Pastorino U, Valente M, Gasparini M, et al. Median sternotomy and multiple lung resections for metastatic sarcoma. *Eur J Cardiothorac Surg* 1990; 4(9):477-81.



de partes blandas no ha demostrado en la actualidad un beneficio significativo en la supervivencia global.⁴⁵

En la mayoría de las series de casos previamente publicadas, el leiomioma es la histología más frecuentemente identificada seguida del histiocitoma fibroso maligno (HFM) ; en nuestra serie, el sarcoma sinovial fue la histología con mayor prevalencia con un 47%, seguido del liposarcoma y sarcoma fusocelular cada uno ocupado un 13.6%. En comparación con la literatura mundial, el leiomioma solo se identificó en 3% de los casos.

En general, los pacientes con sarcomas de partes blandas y enfermedad metastásica que son sometidos a metastasectomía con R0 pueden alcanzar una SV a 5 años de 23 a 43 %, cuando se compara con la SV media sin tratamiento que va de 12 a 14 meses es notable el beneficio adquirido con este abordaje a pesar de que aún no se hayan realizado estudios prospectivos, aleatorizados para establecer la cirugía como el tratamiento estándar en éste grupo de pacientes.⁴⁶ En nuestra serie,

Serie	N inicial	N subsecuente	%
Rehders 2007	61	13	21
Antunes 1999	31	8	26
Garcia Franco 2010	52	16	31
Chen 2009	23	8	35
Smith 2009	94	33	35
Briccoli 2010	323	122	38
Buddingh 2010	56	26	46
Sardenberg 2010	77	37	48
Blackmon 2009	234	141	60
Gossot 2009	60	33	55

127: 1500-72.

⁴⁶ Treasure T, Fiorentino F, Scarci M, et al. Pulmonary metastasectomy for sarcoma: a systematic review of reported outcomes in the context of Thames Cancer Registry data. *BMJ Open* 2012;2:1-14.



la SV media fue de 56.2 meses, lo cual se encuentra incluso por arriba de la mayoría de los estudios previamente publicados y así como en reportes previos el lograr un R0 fue un factor pronóstico significativo tanto en análisis multivariado como univariado. Dentro de nuestros resultados el 72.7% de los pacientes fueron llevados a R0 lo cual se asocio a una SV media de 72.8 meses contra 16 meses en aquellos pacientes que tuvieron R1 o R2. La resección en cuña o segmentectomía fue el procedimiento más utilizado en nuestros casos incluyendo 80% del total de los pacientes, sin embargo el 10 % requirieron lobectomía y el 5% neumonectomía. Siendo el R0 el principal factor pronóstico asociado a la mejoría en la SV, el realizar procedimientos más amplios como lobectomías o neumonectomías se encuentra justificado en un grupo de pacientes bien seleccionados con adecuada reserva funcional, siempre que se asegure el dejar márgenes libres para conferir el beneficio final de supervivencia. Aquellos pacientes en quienes además del parénquima pulmonar se deben realizar resecciones extendidas que incluyan la pared torácica, pericardio o diafragma deben ser muy seleccionados ya que es mas complejo lograr la resección completa y la morbilidad del procedimiento se incrementa con menor beneficio en la supervivencia global.⁴⁷

Cuando se considera el número de pacientes que en esta serie fueron candidatos para re-metastasectomía, es decir 23 pacientes o el 53% de los pacientes que presentaron recurrencia, comparado con las series publicadas s incluyen dentro de aquellos estudios con una muestra representativa. A continuación se presentan la proporción de pacientes que fueron sometidos a re-metastasectomía en las series publicadas.

Como se demuestra en la tabla, a lo largo de diversas series de casos se ha podido identificar a la re-metastasectomía como uno de los factores que alargan la

⁴⁷ Ueda T, Uchida A, Kodama K, et al. Aggressive pulmonary metastasectomy for soft tissue sarcomas. Cancer 1993; 72 (6):1919-25.



supervivencia siempre que se seleccionen de manera adecuada los pacientes para lograr un R0. Libe et al ⁴⁸, reportan una supervivencia media posterior a re-metastasesectomía de 64 meses comparado con 19 meses en aquellos pacientes que presentaron recurrencias y no se consideraron candidatos para un segundo procedimiento. En nuestra serie, en el 94% de los pacientes sometidos a re-metastasesectomía se logró una resección R0 confiriendo un beneficio estadísticamente significativo en la supervivencia media, la cual se extendió hasta 96.2 meses en comparación con 17.4 meses en aquellos pacientes que presentaron recurrencias pulmonares no susceptibles de tratamiento quirúrgico. Tanto en el análisis univariado como multivariado esta asociación fue significativa. Existen series que incluso reportan supervivencia de 10 años en 5 pacientes sometidos a re-metastasesectomía.⁴⁹ Los resultados de series recientes son variables sin embargo se demuestra un beneficio persistente para la supervivencia.

Autor / Año	N	SV con R1/R2 (meses)	SV con RO (meses)	Factores asociados
Casson / 1991	39	7	28	RO No. de lesiones
Pogrebniak / 1991	43	10	25	RO ILE Edad
Rizzoni / 1985	29	7	20	RO No. de lesiones ILE
Weiser / 2000	86	6	51	RO No. de lesiones Grado Tamaño de la metástasis mas grande

Resultados de series de re-metastasesectomía

A pesar de los resultados ya mencionados, el valor actual se la re-metastasesectomía no se encuentra bien establecido; nosotros consideramos debe estar presente como

⁴⁸ Liebl LS, Elson F, Quaas A, et al. Value of repeat resection for survival in pulmonary metastases from soft tissue sarcoma. *Anticancer Research* 2007;27: 2897-2902.

⁴⁹ Van Geel AN, Hoekstra HJ, Van CF, et al. Repeated resection of recurrent pulmonary metastatic soft tissue sarcoma. *Eur J Surg Oncol* 1994; 20 436-440.



primera opción de tratamiento en aquellos pacientes que presenten una segunda recurrencia pulmonar aislada que se encuentren con una buena reserva cardiopulmonar y un buen estado funcional; e incluso manteniendo éstos factores pueden ser considerados para más de una reintervención mientras se mantenga la premisa de lograr un R0.

Finalmente, cuando analizamos aquellos pacientes que se presentan con enfermedad sincrónica contra aquellos con enfermedad metacrónica los resultados son nuevamente variables. Ferguson et al, presentaron una serie de 112 pacientes con enfermedad sincrónica, 88 (79%) de éstos con enfermedad pulmonar de los cuales 18 fueron sometidos a metastasectomía, la SV media fue de 9 meses en todo el grupo de pacientes con enfermedad sincrónica y solo 3 de los 18 pacientes sometidos a metastasectomía presentaron una SV larga, sin embargo no se demostró ningún beneficio estadísticamente significativo al agregar la resección quirúrgica. Los resultados actuales reportan una supervivencia media de 21 meses en pacientes que se presentan con enfermedad sincrónica versus 40 meses en aquellos con enfermedad metacrónica lo cual se asocia a una biología tumoral más agresiva que genera un menor intervalo libre de enfermedad lo cual se considera solo en ciertos estudios como un factor significativo para predecir la SV. En el grupo de pacientes aquí presentado, la enfermedad metacrónica presenta únicamente una tendencia a una mejor SV de 68 Vs 38 meses pero sin lograr significancia estadística.

Conclusión



La resección completa de la enfermedad metastásica persiste como el principal factor asociado a una mejor supervivencia. Los pacientes con recurrencias pulmonares aisladas posterior a una metastasectomía pulmonar previa pueden alcanzar una supervivencia prolongada cuando son sometidos a re-metastasectomía con resección R0, por lo cual éste estudio apoya y promueve la metastasectomía pulmonar y re-metastasectomía como alternativas para los pacientes con sarcomas de partes blandas y enfermedad pulmonar.



Bibliografie

1. Hajdu SI. Greco-Roman thought about cancer. *Cancer*. 2004; 100:2048 -2051.
2. Pilcher JE. Guy de Chauliac and Henri de Mondeville. A surgical retrospect. *Ann Surg*. 1895;21:84–102.
3. Abernethy J. *Surgical Observations on the Constitutional Origin and Treatment of Local Diseases*. London: Longman; 1809.
4. Hadu SI. Soft Tissue Sarcomas. *Cancer*. 2007; 109: 9,1697-1704.
5. Russell WO, Cohen J, Enzinger FM, et al. A clinical and pathological staging system for soft tissue sarcomas. *Cancer*. 1977;40:1562–1570.
6. Wibmer C, Leithner A, Zielonke N, et al. Increasing incidence rates of soft tissue sarcomas? A population-based epidemiological study and literature review. *Ann Oncol*. 2010. 21 (5):1106-11.
7. NCCN Guidelines Soft Tissue Sarcoma V 1.2015.
8. Soft Tissue Sarcomas: Current Management and Future Directions. *Surg Clin N Am* 2009 (89): 235-247.
9. Birmingham Z, Hashibe M, Spector L, et al. Epidemiology of Sarcoma. *Clinical Sarcoma Research*. 2012. 2-14.
10. Thomas DM, Ballinger ML. Etiologic, environmental and inherited risk factors in sarcomas. *J Surg Oncol*. 2015; 111:490-495.
11. Zahm SH, Fraumeni JF Jr: The epidemiology of soft tissue sarcoma. *Semin Oncol* 1997;24:504–514.
12. Fernebro J, Bladstrom A, Rydholm A, et al.: Increased risk of malignancies in a population-based study of 818 STS patients. *Br J Cancer* 2006;95:986–990.
13. Mitchell G, Ballinger ML, Wong S, et al.: High frequency of germline TP53 mutations in a prospective adult-onset sarcoma cohort. *PLoS ONE* 2013;8:e69026.
14. Hueman MT, Thornton K, Herman JM et al. Management of extremity soft tissue sarcoma. *Surg Clin N Am*. 2008 88 (3): 539-557.
15. Y. Fong, D.G. Coit, J.M. Woodruff, et al. Lymph node metastasis from soft tissue sarcoma in adults: analysis of data from a prospective database of 1772 sarcoma patients. *Ann Surg*, 217 (1993), pp. 72–77.
16. 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 .
17. American Joint Committee on Cancer (AJCC) *Cancer Staging Manual*, Seventh Ed. 2010. Chicago, Il. Springer Science.
18. Fletcher C, Unni K, Mertenx FE. *World Health Organization Classification of tumours. Pathology and genetics of tumours of soft tissue and bone*. IACR Press, Lyon (France) 2002.



19. Pisters PW, Leung DH, Woodruff J, et al. Analysis of prognostic factors in 1041 patients with localized soft tissue sarcomas of the extremities. *J Clin Oncol* 1996;14(5):1679–89.
20. J.Y. Blay, M. van Glabbeke, J. Verweij, et al. Advanced soft-tissue sarcoma: a disease that is potentially curable for a subset of patients treated with chemotherapy. *Eur J Cancer*, 39 (1) (2003), pp. 64–69.
21. Weinlechner J. Tumoren an der Brustwand und deren Behandlung. Resektion der Rippeneröffnung der Brusthöhle und partielle Entfernung der Lunge. *Weiner Med Wrsch*, 32 (1882), pp. 589–591.
22. Alexander J., Haight C. Pulmonary resection for solitary metastatic sarcomas and carcinomas. *Surg Gynecol Obstet*, 85 (2) (1947), pp. 129–146.
23. Christie-Large M, James SL, Tiessen L, et al. Imaging strategy for detecting lung metastases at presentation in patients with soft tissue sarcomas. *Eur J Cancer*, 44 (13) (2008), pp. 1841–1845.
24. Igaru A, Chawla S., Menendez L, et al. ¹⁸F-FDG PET and PET/CT for detection of pulmonary metastases from musculoskeletal sarcomas. *Nucl Med Commun*, 27 (10) (2006), pp. 795–802.
25. Van Geel AN, Pastorino U., Jauch KW, et al. Surgical treatment of lung metastases: the European Organization for Research and Treatment of Cancer-Soft Tissue and Bone Sarcoma Group study of 255 patients. *Cancer*, 77 (4) (1996), pp. 675–682.
26. Garcia Franco CE, Algarra SM, Ezcurra AT, et al. Long-term results after resection for soft tissue sarcoma pulmonary metastases. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 9 (2) (2009), pp. 223–226.
27. 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 (1):238-43.
28. Kondo R, Hamanaka K, Kawakami S, et al. Benefits of video-assisted thoracic surgery for repeated pulmonary metastasectomy. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 2010; 58 (10):516-23.
29. McCormack PM, Ginsberg KB, Bains MS, et al. Accuracy of lung imaging in metastases with implications for the role of thoracoscopy. *Ann Thorac Surg*. 1996;62 (1):213-6.
30. Powell TI, Jangra D, Clifton JC, et al. Peripheral lung nodules: fluoroscopically guided video-assisted thoracoscopic resection after computer tomography-guided localization using platinum macrocells. *Ann Surg* 2004;240(3):481-8.
31. Mattioli S, D'Ovidio F, Daddi N, et al. Transthoracic endosonography for the intraoperative localization of lung nodules. *Ann Thorac Surg* 2005; 79 (2):443-9.
32. Smith R, Demmy TL. Pulmonary metastasectomy for soft tissue sarcoma. *2012. Surg Oncol Clin N Am* 21: 269-286.



33. Smith R, Pak Y, Kraybill , et al. Factors associated with actual long-term survival following soft tissue sarcoma pulmonary metastasectomy. *Eu J Surg Oncol* 2009; 35(4):356-61.
34. Weiser MR, Downey RJ, Leung DH, et al. Repeat resection of pulmonary metastases in patients with soft tissue sarcoma. *J Am Coll Surg* 2000; 191;184-90
35. Sleijfer S, Seynaeve C, Verweij J. Using single-agent therapy in adult patients with advanced soft tissue sarcoma can still be considered standard care. *Oncologist* 2005;10 (10); 833-41.
36. Canter RJ, Qin LX, Downey RJ, et al. Perioperative chemotherapy in patients undergoing pulmonary resection for metastatic soft-tissue sarcoma of the extremity. A retrospective analysis. *Cancer*. 2007; 25(8):978-86.

37. Oken, M.M., Creech, R.H., Tormey, D.C., Horton, J., Davis, T.E., McFadden, E.T., Carbone, P.P.: Toxicity And Response Criteria Of The Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol* 5:649-655, 1982.
38. Kon Z, and Martin L. Resection for thoracic metastases from sarcoma. *Oncology (Williston Park)* 2011;25:1198-1204.
39. Billingsley KG, Brennan MF, Leung DH, et al. Pulmonary metastases from soft tissue sarcoma: analysis of patterns of disease and post metastasis survival *Ann Surg* 1999.;229:602-610.
40. Sardenberg RA, Figueiredo LP, Haddad FB, et al. Pulmonary metatasectomy for soft tissue sarcomas. *Clinics* 2010; 65 (9):871-876.
41. Ferguson PC, Deheshi BM, Chung P et al. Soft tissue sarcoma presenting with metastatic disease: outcome with primary surgical resection. *Cancer* 2011; 117 (2): 372-9.
42. Ellis MC, Hessman CJ, Weerasinghe R, et al. Comparison of pulmonary nodule detection rates between preoperative CT imaging and intraoperative lung palpation. *Am J Surg* 2011;201 619-622.
43. Kondo R, Hamanaka k, kawakami S, et al. Benefits of video-assisted thoracic surgery for repeated pulmonary metastasectomy. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 2010; 58 (10): 516-523.
44. Pastorino U, Valente M, Gasparini M, et al. Median sternotomy and multiple lung resections for metastatic sarcoma. *Eur J Cardiothorac Surg* 1990; 4(9):477-81.
45. Porter GA, Cantor SB Walsh GL, et al. Cost-effectiveness of pulmonary resection and systemic chemotherapy in the management of metastatic soft tissue sarcoma: a combined analysis from the University of Texas M.D. Anderson and Memorial Sloan-Kettering Cancer Centers. *J Thorac Cardiovas Surg*. 2004; 127: 1366-72.
46. Treasure T, Fiorentino F, Scarci M, et al. Pulmonary metastasectomy for sarcoma: a systematic review of reported outcomes in the context of Thames Cancer Registry data. *BMJ Open* 2012;2:1-14.



47. Ueda T, Uchida A, Kodama K, et al. Aggressive pulmonary metastasectomy for soft tissue sarcomas. *Cancer* 1993; 72 (6):1919-25.
48. Liebl LS, Elson F, Quaas A, et al. Value of repeat resection for survival in pulmonary metastases from soft tissue sarcoma. *Anticancer Research* 2007;27: 2897-2902.
49. Van Geel AN, Hoekstra HJ, Van CF, et al. Repeated resection of recurrent pulmonary metastatic soft tissue sarcoma. *Eur J Surg Oncol* 1994; 20 436-440.



Anexos

GRADO	ECOG
0	El paciente se encuentra totalmente asintomático y es capaz de realizar un trabajo y actividades normales de la vida diaria.
1	El paciente presenta síntomas que le impiden realizar trabajos arduos, aunque se desempeña normalmente en sus actividades cotidianas y en trabajos ligeros. El paciente sólo permanece en la cama durante las horas de sueño nocturno.
2	El paciente necesita estar encamado más de la mitad del día por la presencia de síntomas. Necesita ayuda para la mayoría de las actividades de la vida diaria como por ejemplo el vestirse
3	El paciente necesita estar encamado más de la mitad del día por la presencia de síntomas. Necesita ayuda para la mayoría de las actividades de la vida diaria como por ejemplo el vestirse.
4	El paciente permanece encamado el 100% del día y necesita ayuda para todas las actividades de la vida diaria, como por ejemplo la higiene corporal, la movilización en la cama e incluso la alimentación
5	Paciente fallecido.