

Cirugía de las metástasis pulmonares de sarcomas. Racional de la cirugía. Impacto en supervivencia

J. R. JARABO, E. FERNÁNDEZ, C. A. FRAILE, A. M. GÓMEZ, J. CALATAYUD, X. TRELLES, F. HERNANDO

Servicio de Cirugía Tórax. Hospital Clínico San Carlos. Madrid

RESUMEN

El pulmón es el órgano que con más frecuencia presenta metástasis de sarcoma. La resección quirúrgica con intención curativa es una práctica habitual en un contexto de tratamiento multidisciplinar. Sin embargo, la evidencia acerca del impacto de la metastasectomía en las tasas de supervivencia de estos pacientes es baja. Suelen seleccionarse casos favorables para cirugía: resección completa posible, buena situación cardiopulmonar y ausencia de metástasis extratorácicas. Con estas premisas se han descrito tasas de supervivencia a 5 años del 50%. El número y el tamaño de las metástasis, el intervalo libre de enfermedad y la afectación ganglionar mediastínica son factores de peor pronóstico. Las metástasis pulmonares son frecuentemente múltiples y bilaterales. La toracotomía secuencial con el uso de técnicas que permiten el ahorro de parénquima sano constituye el procedimiento habitual. Técnicas ablativas no quirúrgicas han demostrado también resultados prometedores. El cirujano torácico debe estar involucrado en el tratamiento de estos pacientes desde el principio del proceso.

PALABRAS CLAVE: Metastasectomía. Láser. Cirugía. Metástasis. Sarcomas.

INTRODUCCIÓN

Analizados de forma global, hasta en el 50% de los sarcomas la enfermedad es sistémica, con presencia de metástasis a distancia. La vía de diseminación habitual es la hematológica. La aparición de enfermedad a distancia suele ser sinónimo de un pronóstico ominoso, con medianas de supervivencia en torno a 18 meses (1).

El pulmón es el órgano en el que con más frecuencia se presentan las metástasis de sarcomas. De los pacientes con enfermedad metastásica en un único órgano, este es el

ABSTRACT

Lung is the most frequent and many times the only organ involved by metastases from sarcoma. Surgical resection with a curative intent is a common practice as a part of a multidisciplinary approach. However, evidence about impact of metastasectomy in survival rates of these patients is low. Favorable cases are selected for surgery: possibility of complete resection, good cardiopulmonary condition and absence of extrathoracic metastases. With these premises, rates of 5-y survival up to 50% have been reported. Number and size of metastases, disease free interval and mediastinal lymph node involvement have been described as factors of worse prognosis. Pulmonary metastases are frequently multiple and bilateral. Sequential thoracotomy and use of techniques that allow to preserve health lung are the standard of care. Non-surgical ablative techniques have been reported with promising results. The thoracic surgeon must be involved in care of these patients from the beginning of the process.

KEY WORDS: Metastasectomy. Laser. Surgery. Metastases. Sarcomas.

pulmón en más del 50% de los casos (2). El tratamiento estándar en los sarcomas metastásicos es la quimioterapia. Sin embargo, son muchas las series en las que el tratamiento local de las metástasis, fundamentalmente mediante la resección quirúrgica, describe supervivencias significativamente por encima de la media. La controversia, común a la hora de hablar de cirugía de metástasis, estriba en si esas mejores supervivencias se deben propiamente al tratamiento local de las metástasis o a una selección de pacientes con una enfermedad de por sí más favorable. Hasta la fecha no hay evidencia que ofrezca una respuesta a esta cuestión.

CIRUGÍA DE METÁSTASIS. UNA PRÁCTICA HABITUAL DE EFECTIVIDAD INCIERTA

En un servicio europeo de cirugía torácica, la resección de metástasis pulmonares puede suponer entre un 15% y un 20% de la actividad quirúrgica programada mayor. La primera metastasectomía pulmonar de una lesión pulmonar hallada de forma casual durante la cirugía, precisamente de un sarcoma de pared torácica, la describió Weinlechner en 1882. En 1927 Davis realiza la resección de la primera metástasis de forma programada en un segundo tiempo tras la resección del tumor primario (3). Torek y Edwards refieren casos aislados en los años treinta del siglo xx, y son Alexander y Haight quienes, en 1947, publican la primera serie de 12 pacientes con resección de metástasis de sarcoma y carcinoma (4). Dados los buenos resultados, describen los criterios de indicación de cirugía de metástasis que, con mínimas modificaciones, permanecen vigentes en la actualidad: 1) el tumor primario debe estar controlado o ser controlable; 2) no deben existir metástasis extrapulmonares; y 3) el paciente debe estar en condiciones de tolerar la resección, que ha de ser completa. Desde entonces, se han publicado varios cientos de series de pacientes sometidos a resección de metástasis pulmonares de diferentes estirpes histológicas. De ellas, muy pocas son prospectivas y ninguna de ellas incluye grupos aleatorizados comparando la resección quirúrgica con el tratamiento médico. Una publicación que venía a confirmar los buenos resultados en cirugía de metástasis, pero que adolecía de la misma falta de evidencia que cualquiera de las series anteriores y posteriores a la misma, fue la que presentaba el análisis del Registro Internacional de Metastatsectomía Pulmonar (RIMP), y que incluía 5.206 pacientes de Europa y Norteamérica (5). Se encontró que en histologías como los tumores de células germinales o los epiteliales con metástasis única y presencia de un intervalo libre de enfermedad desde el tumor primario la supervivencia tras la resección alcanzaba el 70% a cinco años. En el caso de los sarcomas, la supervivencia global a cinco años en el RIMP fue del 31%. Desde entonces, en los comités de tumores, los cirujanos han tratado de seleccionar los casos con factores pronósticos más favorables para indicar la cirugía de resección de metástasis, mientras que los oncólogos han intentado situar la enfermedad en un estado susceptible de ser tratada de forma local, sabiendo que de esta forma los pacientes pasarían a pertenecer al subgrupo con mejores expectativas en términos pronósticos.

En 1995, Hellman y Weichselbaum definen la enfermedad oligometastásica (6) como aquella situación en la que el número de metástasis es limitado y es susceptible de ser tratado de forma completa localmente. Hasta el momento, y pese a que se plantea que la enfermedad oligometastásica tiene características biomoleculares favorables que la definen, en la práctica es el cirujano quien define en qué casos

la enfermedad es susceptible *a priori* de ser completamente reseçada (7). Muchos de los estudios que defienden que existe un estado de la enfermedad oligometastásico en el que los tratamientos agresivos locales son eficaces hacen referencia en su bibliografía a series retrospectivas seleccionadas en base a los criterios definidos en 1947 por Alexander y Haight (8). Sin embargo, existen datos de que determinados perfiles de expresión de micro-RNA podrían definir estados oncológicos oligo o polimetastásicos (9). Sin duda, esta línea de investigación es fundamental para definir en el futuro el rol de los tratamientos agresivos locales en la enfermedad metastásica. ¿Quiere esto decir que hasta entonces no existe justificación para reseçar metástasis pulmonares en casos seleccionados? Plantear un estudio aleatorizado en el que pacientes con factores predictivos favorables (y, por tanto, criterios de indicación de resección) no sean operados no parece fácil. El PulMicc trial se diseñó con este fin y no ha podido llevarse a cabo por escaso reclutamiento de pacientes (10).

Con la evidencia actual no podemos asegurar que la cirugía sea la responsable de las aceptables tasas de supervivencia de pacientes sometidos a resección de metástasis pulmonares, pero tampoco lo contrario. Y en tipos histológicos como los sarcomas, a menudo resistentes al tratamiento quimioterápico, la resección quirúrgica, que por otra parte ha demostrado ser segura, se convierte en ocasiones en la última posibilidad de ofrecer un tratamiento a los pacientes.

CIRUGÍA DE METÁSTASIS DE SARCOMAS. REVISIÓN DE LAS PRINCIPALES SERIES

Como hemos dicho, el RIMP presentó una supervivencia en los casos de resección de metástasis de sarcoma del 31% (5). Dos décadas después, se presenta la serie del Memorial Sloan Kettering Cancer Center, con 760 metastatsectomías de sarcoma de partes blandas en 539 pacientes. Las conclusiones son optimistas (pese a que la media de supervivencia libre de enfermedad fue de 6,8 meses) por el hecho de encontrar largos supervivientes (34% y 23% a cinco y siete años, respectivamente) (11).

Hornbech refiere una supervivencia tras resección completa de MTX de sarcomas del 21,7% a cinco años. En la tabla I presentamos una revisión realizada por Marulli en 2016, incluyendo las series específicas de casos de cirugía de MTX pulmonares de sarcomas a lo largo de dos décadas (12).

Por su parte, Olivier y cols. realizan una interesante revisión sistemática, incluyendo series de al menos 20 pacientes publicadas entre 1994 y 2014, con una interpretación exhaustiva de sus hallazgos de cara a orientar las posibles indicaciones prácticas del tratamiento agresivo (no solo quirúrgico, también ablativo) de las metástasis pulmonares de diferentes tipos histológicos de sarcoma (13) (Tabla II).

TABLA I

SERIES DE CASOS PUBLICADAS ENTRE 1996 Y 2016 CORRESPONDIENTES A PACIENTES INTERVENIDOS POR METÁSTASIS PULMONARES DE SARCOMA (12)

<i>Autor</i>	<i>Año</i>	<i>Histología</i>	<i>Número de pacientes</i>	<i>Mediana de seguimiento (meses)</i>	<i>Supervivencia a 5 años</i>
Blackmon	2009	Mixta	234	27	26
Briccoli	2010	Osteosarcoma	323	25	37
Buddingh	2010	Osteosarcoma	56	NR	38
Dear	2012	Mixta	114	18	43
Dossett	2015	Mixta	120	48	44
García-Franco	2010	Osteosarcoma	52	28	31
Giuliano	2016	Partes blandas	53	85	28
Harting	2006	Osteosarcoma	93	35	29
Kim	2011	Mixta	89	32	50
Lin	2015	Mixta	155	14	35
Mizuno	2013	Mixta	52	33	51
Okiror	2016	Mixta	66	31	NR
Pfannsmidt	2006	Partes blandas	50	34	38
Rehders	2007	Partes blandas	61	60†	25
Reza	2014	Mixta	118	NR	42
Sardenberg	2010	Partes blandas	77	37	35
Smith	2009	Partes blandas	94	60‡	15
Suri	2005	Partes blandas*	103	18	21
Suzuki	2006	Mixta	105	NR	44
Van Geel	1996	Partes blandas	255	30	38
Welter	2012	Mixta	52	NR	45

*Incluyen solo fibrohistiocitoma maligno. †Seguimiento desde la resección del tumor primario. ‡Tiempo mínimo de seguimiento.

TABLA II

ACONTECIMIENTOS MÁS DESTACADOS RELATIVOS AL TRATAMIENTO AGRESIVO LOCAL DE LA ENFERMEDAD METÁSTASICA

<i>Año</i>	<i>Acontecimiento</i>
1882	Primera metastasectomía pulmonar publicada
1947	Criterios de indicación de cirugía de metástasis (Alexander y Haight)
1970-1980	Quimioterapia para el tratamiento de los sarcomas
1970-1980	Generalización de la resección de metástasis pulmonares de sarcoma
1994	Desarrollo de la radioterapia estereotáxica extracraneal
1995	Definición del concepto de oligometástasis (Weischselbaum y Hellman)
1998	Primer uso de la radiofrecuencia en la ablación de lesiones malignas (en hígado)
2000	Aplicación de la radiofrecuencia para la ablación de metástasis hepáticas de sarcoma
2011	Aplicación de la radioterapia estereotáxica extracraneal en la ablación de metástasis de sarcoma Relación entre perfiles de expresión de micro-RNA y el estado oligometastásico de ciertos procesos oncológicos

Adaptada de referencia 13.

Sus principales resultados son:

1. Todas las series publicadas son retrospectivas, a excepción de un estudio pareado publicado por Horne en 2000.
2. Las tasas de supervivencia global a 5 años oscilan entre un 15% y un 52%.
3. La media de supervivencia se encuentra en torno a 51 meses, por encima de las medias de supervivencia en pacientes con enfermedad metastásica no reseca, que es de 30 meses (con el sesgo ya descrito de que las series quirúrgicas se componen de casos seleccionados).
4. Parece que existe un mejor pronóstico en el caso de los sarcomas óseos (34% a cinco años tras la primera resección de metástasis) que en los sarcomas de partes blandas (25%), según un metaanálisis publicado por Treasure en 2012 (14).
5. Uno de los principales factores pronósticos es el intervalo libre de enfermedad desde el diagnóstico del tumor primario y el hallazgo de la primera metástasis, si bien no existe un punto de corte definido, que varía en los estudios entre 6 y 24 meses de intervalo. Sí parece que la presencia de metástasis de forma sincrónica al tumor primario es un factor de mal pronóstico (15).
6. Otro factor pronóstico destacado es la resección completa (16). El tratamiento local agresivo de las metástasis debe ir orientado a reseca toda la enfermedad visible. Si no es así, existe evidencia de que no ofrece beneficio en el pronóstico de la enfermedad, mientras que sí conlleva los riesgos propios de todo tratamiento invasivo.
7. Factores pronósticos de menor peso, pero presentes en diferentes series analizadas, son el grado del tumor primario, la edad del paciente, el número de metástasis, la bilateralidad o la presencia de enfermedad extratorácica (13).

El análisis de factores pronósticos o predictivos es difícil de interpretar dado el carácter retrospectivo de las series. Sí parece que la acumulación de factores negativos disminuye de forma significativa los resultados del tratamiento, como encuentra Lin en su serie de osteosarcomas (17). Si hacemos referencia a población pediátrica, destaca la serie de osteosarcomas de Daw y cols., en la que describen supervivencias libres de enfermedad a 5 años en pacientes con diagnóstico de metástasis pulmonar un año después del tumor primario del 33%, que asciende al 56,8% si hablamos de supervivencia global. Estos supervivientes a 5 años continuaron vivos a los 10, con una tasa de supervivencia global del 53%. En este caso, la remestastectomía de la que luego hablaremos no conllevó un peor pronóstico. Además, la adyuvancia con quimioterapia no mejoró la supervivencia (18).

En el caso de los sarcomas de partes blandas, destacan las series de Van Geel y de Sardenberg (19,20). Van Geel y cols. presentan una supervivencia a 5 años del 38%

en 255 pacientes con metástasis reseca. Sardenberg prolonga el seguimiento y muestra supervivencia a siete años y medio del 34,7%. Asimismo, Predina describe supervivencias a 3 y 5 años del 67% y 52%, respectivamente, aunque con una serie de solo 48 pacientes (21). Todos estos autores coinciden en describir el intervalo libre de enfermedad (establecido en 6 meses) o la presencia de menos de tres metástasis como los factores más importantes a la hora de seleccionar a los pacientes. Precisamente, siendo conscientes de esa selección que hemos indicado, indican la utilidad de los estudios prospectivos, como hemos comentado, de difícil diseño.

Entre noviembre de 2006 y enero de 2007, la Sociedad Europea de Cirujanos Torácicos llevó a cabo una encuesta digital entre sus socios con el fin de “fotografiar” la realidad de los cirujanos torácicos europeos a la hora de plantear una cirugía de metástasis. Obtuvieron 146 respuestas consideradas como válidas.

A la pregunta sobre los diferentes tipos histológicos ante los que de rutina se operan metástasis pulmonares, el 92% respondió afirmativamente a la cirugía de metástasis de sarcomas y un 95% ante sarcomas de partes blandas. Como es de esperar, más de un 80% de los cirujanos no considera contraindicación para la cirugía de metástasis el número de lesiones, el intervalo libre de enfermedad menor de un año o la bilateralidad. Sin embargo, solo el 50% considera una contraindicación la presencia de lesiones extratorácicas, criterio este establecido como de mal pronóstico desde los estudios de Alexander y Haigh. Más aún, aunque la presencia de metástasis sincrónicas ha demostrado un peor pronóstico, solo un 3% de los cirujanos que respondió la encuesta de forma completa considera esta situación una contraindicación para la metastasectomía (22). Han pasado más de 10 años desde que se publicó esta encuesta; sin embargo, la actitud de los cirujanos en la actualidad sería similar a la hora de afrontar una posible cirugía de metástasis pulmonares.

El libro de texto de referencia de dicha Sociedad Europea de Cirujanos Torácicos, publicado en 2016, resume el racional de la metastasectomía pulmonar en el caso de los sarcomas en cinco puntos:

1. Una característica peculiar de los sarcomas es que la diseminación metastásica suele ser exclusivamente por vía hematogena y no suele haber extensión locoregional por vía linfática. Los pulmones son frecuentemente el único órgano de afectación metastásica, muchas veces reseca quirúrgicamente.
2. Los sarcomas suelen afectar a pacientes jóvenes y con escasa comorbilidad asociada, por lo que suelen tolerar bien cirugías bilaterales e incluso repetidas en el tiempo. Asimismo, el tiempo de vida ganado es potencialmente prolongado.
3. Aun siendo conscientes de que probablemente rara vez se cura la enfermedad con la resección de metástasis, se arguye que la reducción tumoral de algún

- modo vuelve a poner “el reloj a cero” en la evolución de los pacientes y eventualmente puede prolongar la supervivencia con buena calidad de vida.
4. La resección de metástasis pulmonares como lesiones ocupantes de espacio pulmonar, desde el punto de vista paliativo de capacidad funcional, podría permitir la reexpansión de zonas sanas de otra forma “comprimidas” por la metástasis.
 5. Los sarcomas, especialmente los óseos, son resistentes a otras terapias, tanto quimioterapia como radioterapia. Por ello, la cirugía muchas veces se convierte en la única esperanza para, al menos, disminuir la carga tumoral.

Este último punto nos parece en la práctica el más significativo. Agotadas armas de tratamiento sistémico, se intenta un abordaje quirúrgico potencialmente radical con el fin de ganar tiempo y poder prescindir durante periodos más o menos prolongados de terapias de escasa efectividad y nada desdeñables efectos secundarios. En este sentido, a la hora de transmitir la información al paciente y sus familiares acerca de lo que puede esperarse de la resección quirúrgica a medio o largo plazo, debe buscarse un equilibrio entre la presunción más teórica que práctica de estar resecando toda la enfermedad residual y el planteamiento de la cirugía como un paso más en el largo proceso de tratamiento multifactorial a menudo indefinido de una enfermedad por definición diseminada, aunque sea bajo el concepto de oligometastásica.

SELECCIÓN DE PACIENTES CANDIDATOS A CIRUGÍA

No existen recomendaciones con niveles ni siquiera medios de evidencia a la hora de realizar la identificación de pacientes que *a priori* pueden beneficiarse de una resección de metástasis pulmonares de sarcoma (23). Con la experiencia acumulada podemos establecer una serie de pasos fundamentales para hacer una buena selección y plantear intervenciones quirúrgicas no exentas de riesgo con una cierta justificación.

- *Plantear todos los casos desde el momento inicial en un comité multidisciplinar especializado en sarcomas.* En este sentido, la existencia de centros y unidades de referencia en los que pueda estandarizarse la aproximación a estos pacientes nos parece muy importante. La cirugía de metástasis pulmonares debe incluirse en un contexto de tratamiento multidisciplinar. Tan importante es establecer la indicación quirúrgica como su momento más adecuado. El cirujano torácico, con un rol en este caso de oncólogo quirúrgico, debe estar implicado en la estrategia diagnóstico-terapéutica desde el momento inicial, incluso en casos en los que la propia indicación quirúrgica pudiera no tener lugar a lo largo de todo el proceso de tratamiento del paciente.

- *Intentar estandarizar las pruebas de imagen más adecuadas para el diagnóstico y el seguimiento de las lesiones pulmonares.* La prueba de imagen de elección y mínimamente exigible para la visualización de metástasis pulmonares es la tomografía computarizada helicoidal con cortes de al menos 3-5 mm. No está claro si las técnicas volumétricas con reconstrucción deberían ser obligatorias, si bien, en general, se recomiendan. La tomografía por emisión de positrones (PET) se recomienda para descartar afectación extratorácica, aunque no aporta información extra en relación a las lesiones pulmonares (24).
- *Exclusión de posible afectación a otros niveles.* La PET no aumenta la sensibilidad ni la precisión diagnóstica de metástasis pulmonares con respecto a la TC, ni siquiera cuando se realizan de forma combinada (PET-TC). Sin embargo, y en ello radica su función en estos casos, detecta en un 10%-15% de los pacientes afectación distinta a las lesiones pulmonares. La afectación ganglionar mediastínica claramente se ha asociado a un mal pronóstico. No está claro si la estadificación debe realizarse como en el carcinoma broncogénico, incluyendo estudio histológico con técnicas invasivas, quirúrgicas como la videomediastinoscopia o no, como la ecobroncoscopia endobronquial (EBUS) o endodigestiva (EUS). Sí parece que en casos de alta sospecha de afectación mediastínica por imagen (PET), el estudio histológico es obligado. Salvo sospecha de lesión endobronquial, poco frecuente en los sarcomas, o de la coexistencia de patología parenquimatosa asociada (infecciosa, inflamatoria o tumoral), la broncoscopia no está indicada de rutina en el estudio preoperatorio en pacientes con sospecha de metástasis de sarcoma. Por último, la identificación de posibles lesiones extratorácicas debe ser confirmada histológicamente en algunos casos, dado el porcentaje de falsos positivos de esta técnica de imagen. La realización de una prueba de imagen para descartar afectación cerebral suele limitarse a tipos histológicos con predilección por afectación a nivel central, como son la mama o el melanoma. La afectación a este nivel contraindicaría la resección pulmonar.
- *Valoración de la reseabilidad.* La premisa a la hora de sentar la indicación quirúrgica ante un paciente con metástasis pulmonares es la posibilidad *a priori* de resecar toda la enfermedad metastásica (16). No existen criterios claros que definan qué es una resección completa en cirugía de metástasis, pero podemos asumir que conlleva la resección de la totalidad de las lesiones sospechosas de corresponder a metástasis pulmonares con márgenes quirúrgicos microscópicos libres de afectación tumoral en un paciente sin evidencia de afectación ni a nivel ganglionar mediastínico ni a otros niveles.

- *Evaluación de la operabilidad.* La evaluación de la operabilidad en pacientes con carcinoma broncogénico está bien protocolizada (25). Tras una valoración cardiológica clínica inicial, la prueba indicada en todos los casos es la espirometría. Los valores de volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV1) y la capacidad de difusión de monóxido de carbono (DLCO) por encima del 80% permiten cualquier resección pulmonar, incluida la neumonectomía. Con valores inferiores son necesarias pruebas adicionales, como la ergometría respiratoria, el cálculo de valores espirométricos predichos posoperatorios previo cálculo de segmentos pulmonares a reseccionar o, en ocasiones, técnicas adicionales, como la gammagrafía de cuantificación pulmonar. Su aplicación a la resección de metástasis nos parece adecuada y práctica. Como veremos, la exéresis de metástasis pulmonares a menudo conlleva varias resecciones segmentarias. El cálculo de la cantidad de parénquima total a reseccionar es complejo, por cuanto no suele tratarse de resecciones anatómicas, como en el caso del carcinoma broncogénico.
- *Elegir el momento adecuado para la resección.* Es la decisión más compleja. Debe tomarse en comité multidisciplinar, pero el cirujano debe desempeñar un papel fundamental, motivo por el que, como hemos dicho, desde el principio debe estar involucrado en todo el proceso. ¿Debe indicarse la cirugía en el momento en que se cumplen los criterios que hemos comentado o, por el contrario, debe dejarse un periodo ventana sin tratamiento para ver la evolución de la enfermedad? En este caso, ¿de cuánto debe ser dicho periodo? En la tabla III se indican los argumentos que pueden orientar hacia una u otra opciones, así como las preguntas claves derivadas de dichos argumentos. En realidad, se resumen en la pregunta sin respuesta que hemos comentado desde el principio: ¿la resección de metástasis en la enfermedad considerada oligometastásica es responsable de una mejor evolución de la enfermedad o lo es la condición de enfermedad oligometastásica en sí misma?
- Kruger y cols. tratan de responder a algunas de esas preguntas (26):
 - ¿Metastatizan las metástasis? Varios estudios experimentales clásicos demuestran capacidad de diseminación a distancia de las metástasis (27). Sin embargo, la evidencia es muy limitada (28). Hölzel y cols., tras el análisis clínico de 33.000 pacientes recogidos desde 1988 hasta 2010, concluyen que no puede demostrarse que existe una cascada metastásica (29). Incluso la afectación ganglionar mediastínica, que en casos de metástasis pulmonares de sarcomas se ha llegado a demostrar en casi la mitad de los pacientes (30), se considera más como extensión sistémica de la enfermedad que por afectación locorregional de las propias metástasis (31).
 - ¿Puede predecirse la velocidad de crecimiento de las metástasis en determinadas histologías? Un estudio clásico encontró un tiempo de duplicación de metástasis no tratadas variable en función de la histología: 109 días para el carcinoma colorrectal y 42 días para los sarcomas. También demostró una evolución más rápida en pacientes jóvenes (32).
 - ¿Puede definirse un intervalo óptimo de control de la enfermedad capaz de predecir un mayor

TABLA III

ARGUMENTOS A FAVOR Y EN CONTRA DE LA RESECCIÓN DE METÁSTASIS TRAS EL DIAGNÓSTICO O EL FINAL DEL TRATAMIENTO ONCOLÓGICO

<i>Argumentos a favor de la cirugía precoz</i>	<i>Preguntas claves</i>
Riesgo de que los depósitos metastásicos favorezcan por sí mismos la progresión de la enfermedad	¿Las metástasis generan metástasis?
Riesgo de que el crecimiento de las lesiones obligue a resecciones de mayor volumen de parénquima pulmonar	¿Es predecible el crecimiento de lesiones metastásicas de determinados tipos histológicos?
<i>Argumentos a favor de la cirugía precoz</i>	
Evidenciar una progresión a corto plazo de la enfermedad evitaría una cirugía que no ofrecería beneficio en el pronóstico y sí una morbilidad asociada	¿Existe un intervalo de estabilidad de la enfermedad que la defina como oligometastásica y, por tanto, sea indicativo de un mayor rendimiento de la resección quirúrgica?
Posibilidad de que se pongan de manifiesto lesiones que por su pequeño tamaño hubieran pasado desapercibidas y precisaran ulteriores reresecciones	¿La necesidad de remetastasectomía conlleva un peor pronóstico?

Adaptada de referencia 26.

rendimiento de la resección de metástasis? Diversos estudios analizan el intervalo entre la detección de metástasis y la resección quirúrgica. En el caso de los sarcomas, suele mediar un tratamiento sistémico. En general, los pacientes intervenidos tras una estabilidad demostrada de tres meses sin tratamiento han presentado un mejor pronóstico, aunque de nuevo está presente en estos trabajos el sesgo de selección por el que son pacientes con una enfermedad menos agresiva los que se operan en esa situación. En sarcomas, la evolución de la enfermedad durante el tratamiento oncológico considerado neoadyuvante de la resección de metástasis predice la evolución tras la cirugía (33).

- ¿La necesidad de remestastectomía conlleva un peor pronóstico? En la resección de metástasis pulmonares, la probabilidad de encontrar lesiones en la palpación pulmonar no detectadas previamente en pruebas de imagen varía en función del tipo histológico y de la resolución de dichas pruebas, según ya hemos comentado. Se considera que con las técnicas de imagen actuales pueden detectarse lesiones de hasta 2 mm, o incluso menos si se utilizan *softwares* específicos que aumentan su resolución (34).

La detección por palpación de lesiones pulmonares varía en función de su localización, del grado de colapso del pulmón, de las características del parénquima y de la propia experiencia del cirujano (35).

Las metastastectomías sucesivas se han estudiado sobre todo en el caso del carcinoma colorrectal. Las características y la multicentricidad de las metástasis en el caso de los sarcomas hacen que la progresión tras metastastectomía no suela ser abordable quirúrgicamente. Sin embargo, en los casos seleccionados en que se realizan remestastectomías con intención de realizar una resección completa parece que la evolución de la enfermedad (o la enfermedad en sí misma) es más favorable.

Iwata y cols. encuentran como factores pronósticos independientes en remestastectomías en osteosarcoma la resección incompleta, un intervalo menor de un año en el momento de la resección, más de tres lesiones y el tamaño mayor de 3 cm (36).

En definitiva, el retraso de la cirugía parece justificado, no por el hecho de poner de manifiesto nuevas metástasis de pequeño tamaño que pudieran quedar sin reseccionar, sino para decidir la indicación de resección en pacientes con factores pronósticos desfavorables que sugieren progresiones precoces de la enfermedad (37).

A este respecto, la actitud de los cirujanos torácicos es tremendamente variable ante el nivel elevado de incertidumbre con que pueden manejarse estos pacientes y estos tumores.

TÉCNICA QUIRÚRGICA PARA RESECCIÓN DE METÁSTASIS PULMONARES

Los aspectos quirúrgicos principales pasan por las siguientes premisas:

- ¿Cuál es la resección adecuada en cirugía de metástasis? La resección de la metástasis con un margen libre de tumor de 1 centímetro se considera adecuada desde el punto de vista oncológico.
- Si para la resección de metástasis es necesario una resección mayor, como una lobectomía o incluso una neumonectomía, ¿se considera contraindicada la intervención? Si tras una evaluación adecuada de operabilidad se considera que el paciente tolera la resección, esta no contraindica en sí misma la intervención. Las complicaciones de una neumonectomía son significativamente mayores que las de las resecciones menores, por lo que debe restringirse a casos muy seleccionados.
- Ante metástasis bilaterales, ¿cuál es el abordaje más adecuado? En un mismo acto quirúrgico pueden abordarse ambos hemitórax. Toracoscopia o toracotomía bilateral, esternotomía media, incisión tipo *clamshell*. Sin embargo, suele recomendarse la realización de la cirugía en dos tiempos, ya que habitualmente en la resección de sarcomas el número de metástasis es importante y la manipulación y resección bilateral en una misma intervención aumenta de forma significativa los riesgos posoperatorios.
- En la cirugía secuencial bilateral, ¿cuál es el intervalo de tiempo más adecuado entre ambos procedimientos? ¿Está indicada la realización de una nueva prueba de imagen entre ambos procedimientos?
- Dependerá de la recuperación de la primera intervención, pero en general suele aconsejarse un periodo de un mes entre ambas cirugías. La incertidumbre respecto a la evolución de la enfermedad en este periodo de tiempo se justifica en caso de que se prevea un riesgo de progresión rápida, la realización de una prueba de imagen (CT o PET-CT) antes de proceder con la segunda intervención.
- ¿Es adecuado un abordaje mínimamente invasivo para la resección de metástasis pulmonares? El abordaje habitual es la toracotomía posterolateral, que permite una correcta manipulación de todo el parénquima pulmonar. Se considera que a partir de un número variable de lesiones visibles en las técnicas de imagen (en caso de sarcomas, se habla de dos lesiones) (38), la probabilidad de detectar por palpación lesiones adicionales aumenta de forma significativa. Sin embargo, como hemos dicho, no parece que esta detección precoz de lesiones no conocidas previamente y su consiguiente resección influyan en el pronóstico de la enfermedad. Por ello, en la cirugía de metástasis la cirugía mínimamente invasiva no suele estar tan generalizada como en otras

indicaciones, como en la cirugía del carcinoma broncogénico. En general, cuanto más reglada es una resección pulmonar, más factible es el abordaje toracoscópico o robótico. La sensibilidad para la detección de metástasis a través de instrumental de una videotoracoscópica o del material articulado de un sistema de cirugía robótica no supera hoy por hoy a la capacidad de detección por palpación por parte de un cirujano torácico experimentado. Un estudio tratando de encontrar la evidencia presente acerca de considerar la palpación como estándar de oro en la resección de metástasis concluye que, efectivamente, la sensibilidad de la palpación es superior a la de las pruebas de imagen disponibles. Sin embargo, hasta la mitad de los nódulos palpados y resecados resultan finalmente benignos (39).

- ¿Existen herramientas para la detección de lesiones pulmonares sin necesidad de palpación? Desde la colocación de arpones guiados por tomografía computarizada que marquen el punto donde se encuentra una lesión de cara a resecar la zona correspondiente sin necesidad de palparla, son variadas las técnicas que intentan poder prescindir de la palpación. La ecografía pulmonar intraoperatoria está aún en proceso de desarrollo, más complejo que en el caso del hígado por las peculiaridades propias del pulmón y su contenido en aire, que dificulta la transmisión de ondas sonoras.
- ¿Existen técnicas para la resección de metástasis profundas ahorrando parénquima sano? En el momento actual, la utilización de láser diodo para la resección de lesiones intrapulmonares es la herramienta que ha demostrado ser más efectiva y segura (40). El láser diodo de 1.318 nm permite la sección del parénquima coagulando el lecho para evitar el sangrado tras la resección de la lesión. Permite actuar de forma precisa incluso cerca de estructuras vasculares delicadas como ramas del sistema arterial o venoso pulmonar. Los elementos de más difícil sellado son las estructuras bronquiales o bronquiolares, en los que la presencia de cartílago no permite un sellado con este tipo de energía. Sin embargo, completar el cierre de las boquillas bronquiolares con puntos de sutura evita fugas aéreas, causantes de las complicaciones posoperatorias más problemáticas, por cuanto obligan a estancias prolongadas, al mantenimiento de drenaje torácico y conllevan riesgo de sobreinfección y necesidad de reintervención.

En la resección de metástasis de sarcomas, como hemos dicho, son frecuentes los casos en que las lesiones son múltiples y bilaterales. Habitualmente se recomienda el cierre con sutura del lecho que queda tras la exéresis de cada lesión con láser. Sin embargo, las numerosas suturas conllevan restricción de múltiples zonas del parénquima que terminan por comprometer la función pulmonar, desa-

provechando las ventajas del uso del láser sobre la resección convencional con endocortadoras-grapadoras. En estos casos, el uso de productos sellantes puede resultar aquí de gran utilidad (Fig. 1). La resección con láser por vía toracoscópica está en fase de desarrollo, limitada sobre todo por el tipo de instrumental necesario (41).

- ¿Está indicada la realización de linfadenectomía mediastínica en la cirugía de resección de metástasis pulmonares? Existe controversia acerca de la incidencia de afectación ganglionar mediastínica en algunos tipos histológicos como el sarcoma, con rangos desde el 4% al 48%. Esta disparidad probablemente radica también en la selección de pacientes. No está generalizada la realización de un estudio histológico quirúrgico del mediastino. Una correcta estadificación, al igual que ocurre en el carcinoma broncogénico, pasaría por la realización de una disección ganglionar sistemática del mediastino. La detección de enfermedad ganglionar contraindicaría la resección de las lesiones pulmonares al no considerarse potencialmente completa. La realización de linfadenectomía y el número de estaciones ganglionares o de ganglios biopsiados es muy variable (42,43).
- ¿Existen alternativas no quirúrgicas para la ablación con intención radical de metástasis pulmonares? En situaciones en las que la operabilidad del paciente es límite y el riesgo de la intervención quirúrgica es elevado, pueden plantearse técnicas alternativas con fines ablativos. Destacamos:
 - Radiofrecuencia. Permite la ablación por calor de lesiones de hasta 2-3 cm. Puede realizarse sin

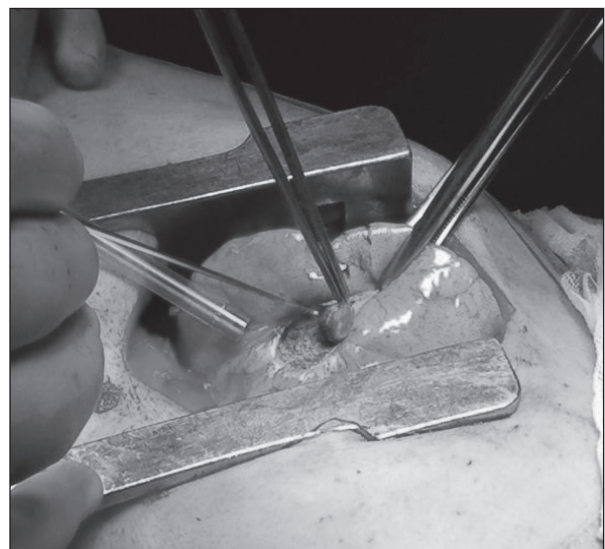


Fig. 1. Resección de metástasis pulmonar de sarcoma de partes blandas con láser diodo de 1.318 nm.

necesidad de anestesia general, guiando la aplicación con control de tomografía computarizada. Los resultados son positivos (44).

- Crioablación. Menos extendida que la ablación por calor, pero con resultados también prometedores (45).
- Microondas. Las series existentes son anecdóticas (46).
- Radiación estereotáctica ablativa (SBRT). Si bien los sarcomas se han considerado tradicionalmente radorresistentes, la aparición de este tipo de radioterapia, que permite alcanzar dosis elevadas (100 Gy) en volúmenes de trabajo muy precisos, ha dado lugar a su uso también en estos casos, con series prometedoras en cuanto a control local y supervivencia (47).

La principal ventaja de estas técnicas alternativas es que se trata de maniobras intervencionistas no quirúrgicas, en principio con menos riesgos. Sin embargo, existen inconvenientes generales a todas ellas:

- El tamaño de la lesión está más limitado. Desde 2-3 cm para la radiofrecuencia hasta 4 cm aproximadamente para la SBRT.
- No se dispone de la pieza reseçada, de modo que puedan estudiarse los márgenes y las características histológicas de las metástasis.
- El control de la evolución con TC es más complejo, ya que la lesión persiste en la imagen y evoluciona en el tiempo de forma variable. Hasta que se ha ido ganando experiencia en la interpretación de dicha evolución radiológica no ha sido posible valorar el éxito de la ablación.

En general las técnicas alternativas muchas veces no son tales, y se complementan con la resección quirúrgica en caso de progresión oligometastásica en el paciente ya reseçado o en situaciones en las que la cirugía obliga a resecciones de parénquima muy amplias que otras técnicas puede reducir. Una vez más llamamos la atención sobre la importancia de que todos los profesionales que puedan estar involucrados en el tratamiento del paciente a lo largo de su proceso lo estén desde su principio.

CORRESPONDENCIA:

Florentino Hernando Tranco
Servicio de Cirugía del Tórax
Hospital Clínico San Carlos
C/ Doctor Martín Lagos, s/n
28040 Madrid
e-mail: florentino.hernando@salud.madrid.org

BIBLIOGRAFÍA

1. Italiano A, Mathoulin-Pelissier S, Cesne AL, et al. Trends in survival for patients with metastatic soft-tissue sarcoma. *Cancer* 2011;117:1049-54.
2. Kager L, Zoubek A, Potechger U, et al. Primary metastatic osteosarcoma: presentation and outcome of patients treated on neoadjuvant Cooperative Osteosarcoma Study Group protocols. *J Clin Oncol* 2003;21:2011-8.
3. Downey RJ. Surgery for colorectal and sarcomatous pulmonary metastases: history, current management, and future directions. *Thorac Surg Clin* 2006;16:133-7, v-vi.
4. Alexander J, Haight C. Pulmonary resection for solitary metastatic sarcomas and carcinomas. *Surg Gynecol Obstet* 1947;85:129-46.
5. Pastorino U, Buyse M, Friedel G, et al. Long-term results of lung metastasectomy: prognostic analyses based on 5206 cases. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997;113:37-49.
6. Hellman S, Weichselbaum RR. Oligometastases. *J Clin Oncol* 1995;13:8-10.
7. Weichselbaum RR, Hellman S. Oligometastases revisited. *Nat Rev Clin Oncol* 2001;8:378-82.
8. Huang F, Wu G, Yang K. Oligometastasis and oligo-recurrence: more than a mirage. *Radiat Oncol* 2013;9:230.
9. Lussier YA, Xing HR, Salama JK, et al. MicroRNA expression characterizes oligometastasis(es). *PLoS One* 2011;6:e28650.
10. Migliore M, Milosevic M, Lees B, et al. Finding the evidence for pulmonary metastasectomy in colorectal cancer: the PulMicc trial. *Future Oncol* 2015;11:15-8.
11. Chudgar NP, Brennan MF, Munhoz RR, et al. Pulmonary metastasectomy with therapeutic intent for soft-tissue sarcoma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2017;154(1):319-30.e311.
12. Marulli G, Mammana M, Comacchio G, et al. Survival and prognostic factors following pulmonary metastasectomy for sarcoma. *J Thorac Dis* 2017;9:S1305-S15.
13. Olivier T, Pop D, Chouiter Djebaili A, et al. Treating metastatic sarcomas locally: a paradox, a rationale, an evidence? *Crit Rev Oncol Hematol* 2015;95:62-77.
14. 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.
15. Kane JM, Finley JW, Driscoll D, et al. The treatment and outcome of patients with soft tissue sarcomas and synchronous metastases. *Sarcoma* 2002;6:69-73.
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;218:705-12.
17. Lin AY, Kotova S, Yanagawa J, et al. Risk stratification of patients undergoing pulmonary metastasectomy for soft tissue and bone sarcomas. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2015;149:85-92.
18. Daw NC, Chou AJ, Jaffe N, et al. Recurrent osteosarcoma with a single pulmonary metastasis: a multi-institutional review. *Br J Cancer* 2015;112:278-82.
19. 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* 1996;77:675-82.
20. Sardenberg RA, Figueiredo LP, Haddad FJ, et al. Pulmonary metastasectomy from soft tissue sarcomas. *Clinics (São Paulo)* 2010;65:871-876.
21. Predina JD, Puc MM, Bergey MR, et al. Improved survival after pulmonary metastasectomy for soft tissue sarcoma. *J Thorac Oncol* 2014;6:913-9.
22. Internullo E, Cassivi SD, Van Raemdonck D, et al. Pulmonary metastasectomy: a survey of current practice amongst members of the European Society of Thoracic Surgeons. *J Thorac Oncol* 2008;3:1257-66.
23. Trevor W. Pulmonary metastasectomy. In: Ferguson MK, editor. *Difficult decisions in thoracic surgery*. Chicago: Springer; 2014. pp. 257-67.
24. Dettnerbeck FC, Grodzki T, Gleeson F, et al. Imaging requirements in the practice of pulmonary metastasectomy. *J Thorac Oncol* 2010;5:S134-9.
25. Brunelli A, Charloux A, Bolliger CT, et al. ERS/ESTS clinical guidelines on fitness for radical therapy in lung cancer patients (surgery and chemo-radiotherapy). *Eur Respir J* 2009;34:17-41.

26. Kruger M, Schmitto JD, Wiegmann B, et al. Optimal timing of pulmonary metastasectomy--is a delayed operation beneficial or counterproductive? *Eur J Surg Oncol* 2014;40:1049-55.
27. Hoover HC Jr, Ketcham AS. Metastasis of metastases. *Am J Surg* 1975;130:405-11.
28. Tait CR, Dodwell D, Horgan K. Do metastases metastasize? *J Pathol* 2004;203:515-8.
29. Holzel D, Eckel R, Emeny RT, et al. Distant metastases do not metastasize. *Cancer Metastasis Rev* 2010;29:737-50.
30. Pfannschmidt J, Klode J, Muley T, et al. Pulmonary metastasectomy in patients with soft tissue sarcomas: experiences in 50 patients. *Thorac Cardiovasc Surg* 2006;54:489-92.
31. Sleeman JP. The lymph node as a bridgehead in the metastatic dissemination of tumors. *Recent Results Cancer Res* 2000;157:55-81.
32. Spratt JS Jr, Spratt TL. Rates of Growth of Pulmonary Metastases and Host Survival. *Ann Surg* 1964;159:161-71.
33. 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.
34. Schramm A, Wormanns D, Leschber G, et al. Reliability of a computer-aided detection system in detecting lung metastases compared to manual palpation during surgery. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2011;12:20-3.
35. Cerfolio RJ, McCarty T, Bryant AS. Non-imaged pulmonary nodules discovered during thoracotomy for metastasectomy by lung palpation. *Eur J Cardiothorac Surg* 2009;35:786-91;discussion 791.
36. Iwata S, Yonemoto T, Iizasa T, et al. Oligo-Recurrence of Osteosarcoma Patients: Treatment Strategies for Pulmonary Metastases. *Ann Surg Oncol* 2015;22(Suppl. 3):S1332-8.
37. Chudgar NP, Brennan MF, Tan KS, et al. Is Repeat Pulmonary Metastasectomy Indicated for Soft Tissue Sarcoma? *Ann Thorac Surg* 2017;104:1837-45.
38. 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;87:238-43.
39. Macherey S, Doerr F, Heldwein M, et al. Is manual palpation of the lung necessary in patients undergoing pulmonary metastasectomy? *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2016;22:351-9.
40. Rolle A, Koch R, Alpard SK, et al. Lobe-sparing resection of multiple pulmonary metastases with a new 1318-nm Nd:YAG laser--first 100 patients. *Ann Thorac Surg* 2002;74:865-9.
41. Meyer C, Bartsch D, Mirow N, et al. Video-Assisted Laser Resection of Lung Metastases-Feasibility of a New Surgical Technique. *Thorac Cardiovasc Surg* 2017;65:382-6.
42. Gafencu DA, Welter S, Cheufou DH, et al. Pulmonary metastasectomy for sarcoma-Essen experience. *J Thorac Dis* 2017;9:S1278-S81.
43. 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.
44. De Baere T, Auperin A, Deschamps F, et al. Radiofrequency ablation is a valid treatment option for lung metastases: experience in 566 patients with 1037 metastases. *Ann Oncol* 2015;26:987-91.
45. De Baere T, Tselikas L, Woodrum D, et al. Evaluating Cryoablation of Metastatic Lung Tumors in Patients-Safety and Efficacy: The ECLIPSE Trial--Interim Analysis at 1 Year. *J Thorac Oncol* 2015;10:1468-74.
46. Belfiore G, Ronza F, Belfiore MP, et al. Patients' survival in lung malignancies treated by microwave ablation: our experience on 56 patients. *Eur J Radiol* 2013;82:177-81.
47. Navarria P, Ascolese AM, Cozzi L, et al. Stereotactic body radiation therapy for lung metastases from soft tissue sarcoma. *Eur J Cancer* 2015;51:668-74.