



Universitat Autònoma de Barcelona

**ADVERTIMENT.** L'accés als continguts d'aquesta tesi doctoral i la seva utilització ha de respectar els drets de la persona autora. Pot ser utilitzada per a consulta o estudi personal, així com en activitats o materials d'investigació i docència en els termes establerts a l'art. 32 del Text Refós de la Llei de Propietat Intel·lectual (RDL 1/1996). Per altres utilitzacions es requereix l'autorització prèvia i expressa de la persona autora. En qualsevol cas, en la utilització dels seus continguts caldrà indicar de forma clara el nom i cognoms de la persona autora i el títol de la tesi doctoral. No s'autoritza la seva reproducció o altres formes d'explotació efectuades amb finalitats de lucre ni la seva comunicació pública des d'un lloc aliè al servei TDX. Tampoc s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant als continguts de la tesi com als seus resums i índexs.

**ADVERTENCIA.** El acceso a los contenidos de esta tesis doctoral y su utilización debe respetar los derechos de la persona autora. Puede ser utilizada para consulta o estudio personal, así como en actividades o materiales de investigación y docencia en los términos establecidos en el art. 32 del Texto Refundido de la Ley de Propiedad Intelectual (RDL 1/1996). Para otros usos se requiere la autorización previa y expresa de la persona autora. En cualquier caso, en la utilización de sus contenidos se deberá indicar de forma clara el nombre y apellidos de la persona autora y el título de la tesis doctoral. No se autoriza su reproducción u otras formas de explotación efectuadas con fines lucrativos ni su comunicación pública desde un sitio ajeno al servicio TDR. Tampoco se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al contenido de la tesis como a sus resúmenes e índices.

**WARNING.** The access to the contents of this doctoral thesis and its use must respect the rights of the author. It can be used for reference or private study, as well as research and learning activities or materials in the terms established by the 32nd article of the Spanish Consolidated Copyright Act (RDL 1/1996). Express and previous authorization of the author is required for any other uses. In any case, when using its content, full name of the author and title of the thesis must be clearly indicated. Reproduction or other forms of for profit use or public communication from outside TDX service is not allowed. Presentation of its content in a window or frame external to TDX (framing) is not authorized either. These rights affect both the content of the thesis and its abstracts and indexes.



Universitat Autònoma  
de Barcelona

**Facultad de Medicina**

**Departamento de Cirugía**

**ESTUDIO DE LOS FACTORES PRONÓSTICO DE LAS  
METÁSTASIS PULMONARES DE CÁNCER  
COLORECTAL**

**TESIS DOCTORAL presentada por la doctoranda**

**Núria Prenafeta Claramunt**

Para optar al grado de Doctor en Medicina i Cirugía

Barcelona, 2017

**Director:**

**Dr. Vicenç Artigas Raventós**, Profesor Titular del Departamento de Cirugía,  
Universidad Autónoma de Barcelona.

Director Clínico de la Unidad de Cirugía Hepatobiliopancreática y Oncológica,  
Hospital Universitario de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona.



*Als meus pares, M<sup>a</sup> Isabel y Miquel, per haver-me donat la vida, guiat en ella i ensenyat de la millor manera possible. Per tot el suport durant la meva trajectòria i esforç dedicat en la difícil llunyania... Per tots els comiats i retrobades...*

*A mi marido, Jacobo, por haberme dado todo su amor y dedicarme todo su tiempo. Por esos momentos bajo la luna... Por esos momentos de felicidad infinita...*

*A la meva filla Aroa, per haver-me aguantat en totes aquelles tardes d'irritabilitat; per haver-me estimat incondicionalment. Por haberme transmitido todo su apoyo con decirme un...it's OK mommy...*

## **AGRADECIMIENTOS**

## **AGRADECIMIENTOS**

Este trabajo no hubiera sido posible sin la colaboración de un gran número de personas a las que deseo expresar mi más sincero agradecimiento, en especial:

Al **Dr. Vicenç Artigas Raventós**, Director de la Unidad de Cirugía Hepatobiliopancreática y Oncológica del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, por dirigir esta Tesis Doctoral, haberme animado a su realización y por su apoyo y estímulo constantes durante su desarrollo. Especialmente, por su ayuda incondicional durante mi estancia en el extranjero, sin la que no hubiera sido posible la presentación de ningún trámite para la confección de este trabajo.

Al **Dr. Guillermo Gómez Sebastián**, Ex Consultor Senior del Servicio de Cirugía Torácica del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, codirector de esta Tesis Doctoral, por su contribución y comentarios en la elaboración de este trabajo, sobretodo durante las primeras guías para la recolección de pacientes. Por confiar siempre en mi, apoyar mi evolución y enseñarme el mundo de la Cirugía Torácica, como tutor y amigo. Asimismo, por su ayuda y soporte incondicional durante mi estancia en el extranjero sin la que no hubiera sido posible la presentación de ningún trámite para la confección de este trabajo. Y, añadir un especial agradecimiento por toda su ayuda en mi trayectoria profesional y personal: siempre te guardaré en mente y corazón; descansa en paz.

Al **Profesor Xavier Rius Cornadó**, Catedrático de Cirugía y Profesor de la Universidad Autónoma de Barcelona, por su contribución y valorados comentarios durante los tribunales de seguimiento de este trabajo. Así como de su ayuda incondicional y gran soporte en la distancia, facilitando cualquier trámite en el Departamento de Cirugía.

Al **Dr. Carlos León**, ex-Jefe del Departamento de Cirugía Torácica del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, por ayudarme a emprender mi trayectoria dentro de esta apasionante especialidad. Por todo el conocimiento, enseñanza y paciencia mostrada durante las largas sesiones extraquirúrgicas. Cirujano torácico de destreza y don inaudito, digno de mi admiración y devoción.

Al **Dr. Gaspar Estrada Saló**, ex-Jefe Clínico del Servicio de Cirugía Torácica, del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, por confiar siempre en mi y hacerme ser mejor bajo sus exigentes críticas durante mi residencia, agradeciéndole todo su esfuerzo de tutor en mis primeros pasos en la Cirugía Torácica. Así como también de abrirme las puertas hacia un mundo desconocido, Canadá.

Al **Dr. José Belda Sanchís**, Jefe de Cirugía Torácica de la Mancomunidad de la Mútua de Terrassa, Hospital del Mar y Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, por guiarme en mi fase final de especialista y permitirme realizar este trabajo en el marco de la Mancomunidad.

A mis compañeros del Servicio de Cirugía Torácica, la **Dra. Elizabeth Martínez Téllez** y **Dr. Alberto Rodríguez Fuster**, por su ayuda y apoyo, aportación de su visión crítica al estudio y disposición en todo momento para cumplir con la recogida de datos.

A la **Sra. Maria del Carmen Martínez Alcover**, del Servicio de Anatomía Patológica, por su apreciada ayuda y paciencia en la recogida de datos de todas las muestras quirúrgicas de los pacientes del estudio. Por su gran compañerismo y amistad, gracias por todos los mediodías que pudimos compartir.

Al **Dr. Ignasi J. Gich Saladich**, del Servicio de Epidemiología Clínica, por su apreciada y desinteresada ayuda en el análisis estadístico de los datos, así como de su siempre disposición en la distancia para cualquier duda o aclaración.

A las **Dras. Agostina Stradella** y **Paola Muramine** del Servicio de Oncología Médica, por su contribución en la descripción del tratamiento oncológico y marcadores tumorales.

A mis compañeros de Residencia, sobretodo de las especialidades quirúrgicas, con los que hemos podido disfrutar del compañerismo durante las guardias y sesiones quirúrgicas; y en general, del día a día. Dedicado a mis amigos, **Dra. Míriam Serrano Liesa** de Urología, **Dra. Iris Abrío Peinado** de

Cirugía Plástica, **Dr. Eduard Permanyer Boada** de Cirugía Cardíaca, **Dr. Ricardo Krakowiak** de Otorrinolaringología y al **Dr. Pere Altés Mas** de Cirugía Vasculat, con los que he compartido grandes momentos de mi vida, sin el apoyo de los cuáles hubiera sido mucho más difícil afrontar todas las adversidades. Y en especial, a mi amiga del alma, **Miriam**, lazos que no se romperán por una distancia de 8000 km.

A mis amigos de la infancia y de la Facultad de Medicina, por todas esas cenas y salidas juntos, y por animarme en todo momento durante mi carrera.

Un especial y cariñoso agradecimiento al Servicio de Traumatología del Hospital Clínico de Barcelona y al Departamento de Anatomía de la Universidad de Barcelona, que dieron pie al inicio de mi formación quirúrgica.

Y finalmente, dar las gracias a mis supervisores de la Universidad de Toronto, **Dr. Thomas Waddell** y **Dr. Marcelo Cypel**, por haberme brindado la oportunidad de participar en la investigación que proporcionará el grado de Mención Doctor Internacional en esta tesis.

**CERTIFICADO DIRECTOR**



Universitat Autònoma de Barcelona  
Escola de Doctorat

**Model d'informe del director sobre la tesi doctoral**  
**Modelo de informe sobre la tesis doctoral**  
**Standard form for doctoral thesis report**

Nom del director de la tesi / Nombre del director de la tesis / Name of the thesis director
VICENÇ ARTIGAS RAVENTÓS
Universitat o organisme del director / Universidad u organismo / University or institution
UNIVERSITAT AUTONOMA DE BARCELONA

Nom del tutor de la tesi (si cal) / Nombre del tutor de la tesis (si es necesario) / Name of the thesis tutor (if necessary)

Departament o Institut de la inscripció de la tesi Departamento o Instituto de la inscripción de la tesis Department or Research Institute where the thesis is inscribed	Estudi o programa de doctorat Estudio o programa de Doctorado Doctoral Study or Programme
DEPARTAMENT DE CIRURGIA	DOCTORAT EN CIRURGIA

Títol de la tesi presentada / Título de la tesis presentada / Title of the thesis
FACTORS PRONÓSTIC DE LES METASTASIS PULMONARS DEL CANCER COLORECTAL

TES69

Nom i cognoms del doctorand / Nombre y apellidos del doctorando / Name of the candidate
NÚRIA PRENAFETA CLARAMUNT

1. ÉS APTA LA TESI PRESENTADA PER AL TRÀMIT DE LECTURA I DEFENSA PÚBLICA? / ¿ES APTA LA TESIS PRESENTADA PARA EL TRAMITE DE LECTURA Y DEFENSA PUBLICA? / IS THE THESIS SUITABLE TO BE READ AND DEFENDED PUBLICLY?

NO

SI / YES

2. INFORME RAONAT (es poden afegir els fulls necessaris adjuntant aquesta fitxa) / INFORME RAZONADO (se pueden añadir las hojas necesarias adjuntando esta ficha) / REASONED REPORT (You can use all the pages you might need including this form)

Treball de Tesi doctoral basat en el treball previ de Suficiència Investigadora de la doctoranda sobre la valoració dels factors pronòstic en la evolució dels pacients sotmesos a cirurgia d'exèresis radical de metàstasis pulmonars de càncer colorectal (CCR).

Aportació important en la identificació dels diferents factors que poden tenir influència en el pronòstic de supervivència d'aquests pacients després de ser sotmesos a cirurgia de resecció de metàstasis pulmonars en el context d'un càncer de colon o recte, ja siguin en presentació sincrònica o metacrònica.

S'inclouen pacients intervinguts en un període de 10 anys en dos centres hospitalaris universitaris. Es tracta d'un estudi observacional retrospectiu, en el que es fa una recollida de dades clíniques, radiològiques, bioquímiques i patològiques dels pacients durant tot el seu seguiment. Es valoren una sèrie de variables qualitatives, categòriques binàries/dicotòmiques, i quantitatives. Tanmateix, es fa una valoració de les variables registrades com són el tipus de cirurgia efectuada en el tumor primari, localització i nombre de metàstasis pulmonars. Les variables quantitatives discretes (nombre de lesions, nombre de toracotomies etc.) i contínues (edat, FEV1 o VEMS etc.) van definir la seva influència en la supervivència global (SG) i en l'interval lliure de malaltia (ILE) basats en els grups expressats en l'Internacional Registry of Lung Metastases (IRLM).

TES59

L'anàlisi estadístic es va fer amb el programa SPSS. En l'estudi pre-eliminar, els resultats van aportar conclusions clares i categòriques que confirmen que el nombre de lesions metastàtiques, la bilobularitat i la bilateralitat són clars factors pronòstic front a la supervivència global d'aquest pacients. Tanmateix, l'estudi multivariant va demostrar que únicament la presència de lesions bilobulars (a més d'un lòbul, sense tenir que ser bilaterals) és el factor més determinant de recidiva i progressió de la malaltia. Tot això aporta que aquests 3 factors (nombre, bilobularitat i bilateralitat) han de ser els factors a tenir en compte en el moment de valorar individualment l'estratègia medico-quirúrgica, la creació de guies i protocols terapèutics en front a les lesions metastàtiques pulmonars de càncer colorectal.

Per contra, en l'ampliació de l'estudi, es confirmen com a factors pronòstic les variables de l'estudi pre-eliminar i s'afegeixen l'interval lliure de malaltia, la presència de metàstasis ganglionars en el tumor primari i les metàstasis extrapulmonars a cervell i ovaris. L'estudi multivariant de les mateixes va demostrar que la presència de metàstasis ganglionars al tumor primari i les metàstasis extrapulmonars en ovaris, són els factors més determinants per a la supervivència d'aquest grup de pacients.

El treball obre noves vies de recerca orientades a detectar altres factors pronòstics menys clínics i més biològics, que puguin confirmar aquests plantejaments i estratègies terapèutiques medico-quirúrgiques, tan en el període preoperatori com postoperatori, de la resecció de les MPCCR.

Els punts forts del treball es centren en la confirmació i consolidació de les bases estratègiques per a la valoració de pacients amb MPCCR, sempre i quan es tinguin en compte tots els aspectes definits en les conclusions de la tesi.

Desde el nostre punt de vista, el aspecte més feble a tindre en compte és la dificultat de justificar una solidesa d'aquestes conclusions en base a una sèrie estudiada de pacients potser no prou important com per poder ser validades externament. Caldria estudis amb sèries més grans de pacients per a la seva confirmació absoluta.

Els resultats han estat publicats en revistes d'impacte nacional i internacional. En l'actualitat, la doctoranda està pendent de una publicació en relació al tema amb el títol "Incidence of ipsilateral side recurrence after open or thoracoscopic resection of colorectal lung metastases" al Journal Thoracic and Cardiovascular Surgery, conjuntament amb els seus actuals mentors els Drs Waddell i Cypel.

La bibliografia revisada i aportada és actual i de molt bona qualitat. El manuscrit de la tesi és de molt bona presentació i òptim per ser presentat.

TES69

DATA: 20 de maig de 2017

Signatura:



VICENÇ ARTIGAS RAVENTÓS



**INDICE**

## **INDICE GENERAL**

Certificado Director.....	9-12
Indice Tablas.....	17-19
Indice Gráficas.....	20-21
Abreviaturas.....	22
<u>1.Introducción.....</u>	<u>24-34</u>
1.1. Generalidades.....	25-27
1.1.1 Definición.....	25
1.1.2 Factores implicados.....	26-27
1.2. Metástasis pulmonares.....	27-34
1.2.1 Resumen histórico.....	28-29
1.2.2 Factores y grupos pronósticos.....	29-30
1.2.3 Diagnóstico.....	30-31
1.2.4. Tratamiento.....	31-34
<u>2.Hipótesis y objetivos.....</u>	<u>35-36</u>
<u>3.Material y métodos.....</u>	<u>37-42</u>
3.1. Selección de pacientes.....	38-39
3.2. Diseño del estudio.....	39
3.3. Variables.....	40-41
4.4. Análisis estadístico.....	42
<u>4.Resultados.....</u>	<u>43-114</u>
4.1. Estudio pre-eliminar.....	44-76
4.1.1 Datos demográficos.....	44-70

4.1.1.1 Género.....	46-47
4.1.1.2 Edad.....	47-48
4.1.1.3 Factores de riesgo preoperatorio.....	49-52
4.1.1.4 Características del tumor primario.....	53-57
4.1.1.5 Características de las metástasis pulmonares.....	58-67
4.1.1.6 Características de las metástasis extrapulmonares.....	67-70
4.1.2 Supervivencia.....	70-76
4.2. Estudio ampliado.....	77-114
4.2.1 Datos demográficos.....	80-105
4.2.1.1 Género.....	80-81
4.2.1.2 Edad.....	81-82
4.2.1.3 Factores de riesgo preoperatorio.....	82-83
4.2.1.4 Características del tumor primario.....	84-88
4.2.1.5 Características de las metástasis pulmonares.....	88-98
4.2.1.6 Características de las metástasis extrapulmonares.....	98-100
4.2.1.7 Base de datos de Oncología Médica.....	101-105
4.2.2 Supervivencia.....	105-114
5. Discusión.....	115-123
6. Conclusiones/Conclusions.....	124-129
7. Resumen/Abstract.....	130-135
8. Bibliografía.....	136-148
9. Artículo Compendio de Publicaciones.....	149-161
10. Anexo.....	162-166

## INDICE DE TABLAS

<i>Tabla 1. Supervivencia de los grupos pronóstico, en cirugía de las metástasis pulmonares.....</i>	<i>30</i>
--	-----------

### Estudio Pre-eliminar:

<i>Tabla 2. Tipo de metástasis pulmonares.....</i>	<i>45</i>
<i>Tabla 3. Género.....</i>	<i>47</i>
<i>Tabla 4. Rangos de edad.....</i>	<i>48</i>
<i>Tabla 5. EPOC.....</i>	<i>49</i>
<i>Tabla 6. FEV1.....</i>	<i>50</i>
<i>Tabla 7. CEA.....</i>	<i>52</i>
<i>Tabla 8. CEA Chi-square test.....</i>	<i>52</i>
<i>Tabla 9. Localización del tumor primario.....</i>	<i>53</i>
<i>Tabla 10. TNM: pT (Tumor).....</i>	<i>55</i>
<i>Tabla 11. TNM: pN (Adenopatías).....</i>	<i>56</i>
<i>Tabla 12. pN Chi-square Test.....</i>	<i>56</i>
<i>Tabla 13. Estadíos.....</i>	<i>57</i>
<i>Tabla 14. Nódulos resecaados.....</i>	<i>59</i>
<i>Tabla 15. MP AP+ .....</i>	<i>60</i>
<i>Tabla 16. Tamaño de las MP.....</i>	<i>62</i>
<i>Tabla 17. Bilobularidad.....</i>	<i>62</i>
<i>Tabla 18. Bilateralidad.....</i>	<i>63</i>
<i>Tabla 19. Número de toracotomías.....</i>	<i>64</i>
<i>Tabla 20. Tipo IQ MP (Segunda toracotomía).....</i>	<i>65</i>

Tabla 21. Presencia de metástasis hepáticas.....	68
Tabla 22. Metástasis hepáticas previas.....	69
Tabla 23. Metástasis hepáticas sincrónicas.....	69
Tabla 24. Resultados: Análisis univariante.....	73-74

Estudio ampliado:

Tabla 25. Tipo de metastasis pulmonares.....	79
Tabla 26. Género.....	81
Tabla 27. Rangos de edad.....	82
Tabla 28. EPOC.....	83
Tabla 29. CEA.....	83
Tabla 30. Localización del tumor primario.....	84
Tabla 31. TNM: pT (Tumor).....	86
Tabla 32. TNM: pN (Adenopatías).....	87
Tabla 33. Estadíos.....	87
Tabla 34. Nódulos resecaados.....	90
Tabla 35. MP AP+.....	91
Tabla 36. Tamaño de las MP.....	93
Tabla 37. Bilobularidad.....	93
Tabla 38. Bilateralidad.....	94
Tabla 39. Número de toracotomías.....	95
Tabla 40. Tipo IQ MP (Segunda toracotomía).....	96
Tabla 41. Presencia de metástasis hepáticas.....	99
Tabla 42. Metástasis hepáticas previas.....	99
Tabla 43. Metástasis hepáticas sincrónicas.....	100

<i>Tabla 44. Metástasis hepáticas metacrónicas</i> .....	100
<i>Tabla 45. KRAS</i> .....	101
<i>Tabla 46. EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor)</i> .....	102
<i>Tabla 47. BRAF (B-Raf proto-oncogene, serine/threonine kinase)</i> .....	102
<i>Tabla 48. MSI (Inestabilidad de Microsatélites)</i> .....	102
<i>Tabla 49. Tratamiento Oncológico</i> .....	103
<i>Tabla 50. Quimioterapia Neoadyuvante</i> .....	104
<i>Tabla 51. Quimioterapia Adyuvante</i> .....	104
<i>Tabla 52. Radioterapia</i> .....	105
<i>Tabla 53. Resultados: Análisis univariante</i> .....	108-109

## INDICE DE GRÁFICAS

### Estudio Pre-eliminar:

Gráfica 1. Edades metástasis pulmonares (boxplot).....	44
Gráfica 2. Distribución del tipo de metástasis pulmonares.....	46
Gráfica 3. Edad media.....	47
Gráfica 4. Rangos de edad.....	49
Gráfica 5. Rangos de FEV1.....	51
Gráfica 6. Localización del tumor primario.....	54
Gráfica 7. Neoplasia primaria: tipos de resección quirúrgica.....	55
Gráfica 8. Estadios del tumor primario en su diagnóstico.....	57
Gráfica 9. Tipos de IQ en MP.....	58
Gráfica 10. Metástasis pulmonares reseçadas (punto de corte en 3).....	61
Gráfica 11. Número de toracotomías.....	65
Gráfica 12. Tipo IQ MP (Segunda toracotomía).....	66
Gráfica 13. Metástasis extrapulmonares.....	67
Gráfica 14. Curva de supervivencia global.....	70
Gráfica 15. ILE con corte a los 2 años.....	71
Gráfica 16. Análisis Univariante: Número de metástasis pulmonar >3.....	75
Gráfica 17. Análisis Univariante: Bilateralidad.....	75
Gráfica 18. Análisis Univariante: Bilobularidad.....	76

### Estudio ampliado:

Gráfica 19. Edades metástasis pulmonares (boxplot).....	78
Gráfica 20. Distribución del tipo de metástasis pulmonares.....	80

Gráfica 21. Edad media.....	81
Gráfica 22. Localización del tumor primario.....	85
Gráfica 23. Neoplasia primaria: tipos de resección quirúrgica.....	86
Gráfica 24. Estadíos del tumor primario en su diagnóstico.....	88
Gráfica 25. Tipos de IQ en MP.....	89
Gráfica 26. Metástasis pulmonares reseçadas (punto de corte en 3).....	92
Gráfica 27. Número de toracotomías.....	96
Gráfica 28. Tipo IQ MP.....	97
Gráfica 29. Metástasis extrapulmonares.....	98
Gráfica 30. Curva de supervivencia global.....	105
Gráfica 31. ILE con corte a los 2 años.....	106
Gráfica 32. Análisis Univariante: pN tumor primario.....	110
Gráfica 33. Análisis Univariante: ILE.....	111
Gráfica 34. Análisis Univariante: Número de metástasis pulmonar >3.....	111
Gráfica 35. Análisis Univariante: Bilateralidad.....	112
Gráfica 36. Análisis Univariante: Bilobularidad.....	112
Gráfica 37. Análisis Univariante: Metástasis cerebro.....	113
Gráfica 38. Análisis Univariante: Metástasis ovario.....	113

## **ABREVIATURAS**

AP: Anatomía Patológica

BBDD: Base de Datos

BRAF:  $\beta$ -Raf proto-oncogene

CCR: Cáncer ColoRectal

CEA: Antígeno Carcino-Embrionario

DS: Desviación Estándar

EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor

EPOC: Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica

FEV1/VEMS: Volumen Espiratorio Máximo en el primer Segundo de la espiración

IC 95: Intervalo de Confianza del 95%

ILE: Intervalo Libre de Enfermedad

IRLM: Registro Internacional de Metástasis Pulmonares

IQ: Intervención Quirúrgica

M1: Metástasis

MP: Metástasis Pulmonares

MPCCR: Metástasis Pulmonares de Cáncer ColoRectal

MSI: Inestabilidad de MicroSatélites

OR: Odds Ratio

PET: Tomografía por Emisión de Positrones

PFR: Pruebas Funcionales Respiratorias

RAB: Resección Anterior Baja

SG: Supervivencia Global

VATS: Cirugía videoasistida



# **INTRODUCCIÓN**

## 1. INTRODUCCIÓN

### 1.1. GENERALIDADES

#### 1.1.1 Definición

El término *metástasis* tiene como definición la propagación de un foco neoplásico a un órgano distinto de aquel en el que se originó (*neoplasia primaria*). Su propagación puede seguir diferentes vías de diseminación, que son generalmente por vía sanguínea (*hematógena*) y *linfática*.

Las neoplasias primarias son capaces de propagarse por el organismo a través de dos mecanismos: la invasión y la diseminación.

La *invasión* es la migración y penetración directa por las células neoplásicas a los tejidos vecinos.

La *diseminación* es la capacidad de las células neoplásicas de penetrar en los vasos sanguíneos y linfáticos, trasladarse a través de su circulación, implantándose así, en un nuevo foco en tejidos previamente inalterados a distancia del foco primario.

Se clasifican en *benignas* y *malignas* dependiendo de si pueden invadir localmente o generar metástasis en órganos a distancia. Se consideran *benignas*, aquellas que no pueden diseminar por invasión o metástasis; y que por tanto, sólo pueden crecer localmente. Y *malignas*, las que sí poseen dicha capacidad de diseminación. Así, por terminología, sólo se aplica “cáncer” a las de índole maligna.

### **1.1.2 Factores implicados en las metástasis**

Las metástasis se producen a través de una compleja serie de pasos, es la denominada *cascada metastásica*, en la que las células neoplásicas abandonan su origen para emigrar a otras partes del organismo a través de la circulación sanguínea o linfática.

La cascada metastásica se compone de diferentes fases: invasión, intravasación, circulación, detención, proteólisis, angiogénesis y neoproliferación.

Se inicia la primera fase: *invasión*, con la rotura de los límites naturales del tejido, la *lámina basal*; en caso de epitelomas, mediante un proceso de invasión de la matriz extracelular.

Seguidamente se desarrolla la *intravasación*, fenómeno por el cual la célula tumoral se introduce en los vasos sanguíneos o linfáticos y procede a su *circulación* por el organismo.

Mecanismos inflamatorios y de restricción de la elasticidad determinan la *detención* de la célula en los capilares. Tras su detención, la célula tumoral procede a su extravasación a la matriz conectiva perivascular, para poder proliferar en su nuevo asentamiento, formando la neoplasia secundaria (metástasis). Para invadir la matriz extracelular, las células malignas se separan del tumor primario, se unen y degradan las proteínas de la matriz extracelular circundante (*proteólisis*), que separa el tumor del tejido colindante. Con este mecanismo proteolítico, dichas células pueden moverse libremente por la membrana extracelular y escaparse de sus límites naturales establecidos durante el desarrollo embrionario.

Estudios de investigación realizados sobre las condiciones necesarias para la aparición de metástasis postulan que uno de los acontecimientos críticos requeridos para el crecimiento tumoral y la producción de metástasis, es el desarrollo de una nueva red de vasos sanguíneos. A este proceso se le denomina fase de *angiogénesis y neoproliferación*<sup>1</sup>.

La *angiogénesis* del tumor es la nueva proliferación de una red de vasos sanguíneos que penetra en el tumor, proporciona nutrientes, oxígeno y elimina residuos. La angiogénesis tumoral puede estar favorecida por las propias células malignas, capaces de producir moléculas que envían señales al tejido normal circundante. Estas señales activan ciertos genes en el tejido huésped que responde con la síntesis de proteínas que estimulan el crecimiento de nuevos vasos sanguíneos (*neoproliferación*)<sup>1</sup>.

## **1.2 METÁSTASIS PULMONARES**

La enfermedad metastásica hacia el pulmón es una patología muy frecuente<sup>2</sup>. Dado que todo el volumen circulatorio debe fluir a través de los pulmones para su correcta oxigenación, el riesgo de metástasis hematógenas es muy alto (vía más frecuente). También puede propagarse por vía linfática o intrabronquial<sup>5</sup> (menos frecuente).

A excepción de las neoplasias primarias de pulmón, las cuales se diseminan a cualquiera de los pulmones, los tumores más comunes que afectan el parénquima pulmonar son el cáncer de mama, tumores gastrointestinales,

riñón, melanoma, sarcomas, hematológicos (linfomas y leucemias), tumores de células germinales y rara vez el cáncer de ovario y tiroides, entre otros<sup>3</sup>.

En la mayoría de casos, el control del enfermedad metastásica al pulmón depende del tratamiento sistémico de la neoplasia primaria. Pocos tumores, como los sarcomas, se diseminan por metástasis casi exclusivamente al pulmón y pueden ser curados en raras ocasiones mediante tratamiento del tumor primario y resección de las metástasis pulmonares. Otros, como el cáncer testicular, se presentan con enfermedad diseminada la cual puede ser erradicada con quimioterapia sistémica (con excepción del teratoma residual de localización pulmonar y retroperitoneal, los cuales requieren resección quirúrgica para su curación). Finalmente, algunos tumores como el de origen renal pueden tener diseminación pulmonar oligometastásica de lento crecimiento que puede ser resecada para aumentar el intervalo libre de enfermedad (ILE)<sup>3</sup> e intentar así, el control local de la misma.

Poco a poco se ha ido creando una considerable experiencia quirúrgica en la resección de metástasis pulmonares aunque aún persiste controversia y no existen unos criterios claramente establecidos. Los *objetivos* sobre los que se rige la resección de las mismas son: la curación de la enfermedad o el aumento de ILE.

### **1.2.1 Bases históricas**

En 1898, *Gerulanos*<sup>4</sup>, revisando la literatura, encontró 38 casos de tumores de la pared torácica tratados quirúrgicamente en los que existía invasión directa

del parénquima pulmonar, 5 de ellos resecados; el más antiguo publicado en 1855.

El *primer caso de metástasis pulmonares*<sup>5</sup> (nódulos a distancia del tumor primario) fue publicado en 1882, dónde *Weinlechner*<sup>2</sup> realizó la primera cirugía de metástasis pulmonares como parte integrante de una resección de pared torácica por sarcoma.

En años posteriores se publicaron otros casos que ya apuntaban la voluntad de intento curativo en esta fase de la enfermedad. En 1926, *Divis* realizó la primera resección como proceso independiente.

Pero no fue hasta 1971 que se publicó la primera *experiencia científica*<sup>7,6</sup> con criterios metodológicos claros y definidos referidos a las metástasis pulmonares de sarcoma osteogénico.

### **1.2.2 Factores y grupos pronóstico**

Desde entonces, han seguido apareciendo artículos referidos a diversas facetas de las metástasis pulmonares, pero tal vez, unos de los más importantes se refieren a los *indicadores pronóstico*.

En 1991, se creó el *Registro Internacional de Metástasis Pulmonares (IRLM)*<sup>7</sup> que finalizó su estudio en 1997. Aporta 5206 casos y establece dos puntos importantes de referencia en la cirugía de las metástasis pulmonares, factores y grupos pronóstico.

Dichos *factores pronóstico* son: ILE con el punto de corte en 36 meses, metástasis única y posibilidad de resección R0. Se consideran factores de

peor pronóstico cuando el ILE es inferior a 36 meses, las metástasis son múltiples, (especialmente >3) y cuando la resección es incompleta. Desde esta perspectiva, se plantean cuatro grupos pronóstico diferentes (*Tabla 1*).

**Tabla 1. Supervivencia de los grupos pronóstico, en cirugía de las metástasis pulmonares**

Grupos pronósticos	Supervivencia	
	Mediana (meses)	5 años
1. Resecable; ausencia de factores de riesgo	61	50%
2. Resecable; un solo factor de riesgo	34	37%
3. Resecable; dos factores de riesgo	24	24%
4. Irresecable	14	15%

Se observó pronóstico favorable en las metástasis derivadas de tumores germinales y desfavorable, en las de melanoma.

### **1.2.3. Diagnóstico**

Actualmente, el estudio básico de estos pacientes se establece con los siguientes componentes:

1. Radiología convencional.
2. TC convencional o helicoidal (La TC helicoidal ha demostrado menor discrepancia numérica en las metástasis con respecto a las encontradas en el campo quirúrgico).
3. Fibrobroncoscopia (lesiones endobronquiales).
4. Pruebas funcionales respiratorias (PFR).

5. Estudios de extensión, radiológicos selectivos, gammagrafía ósea, etc.
6. Puede ser importante el valor predictivo negativo de la tomografía por emisión de positrones (PET).

#### **1.2.4 Tratamiento**

Según el consenso internacional, la *indicación* de tratamiento quirúrgico se establece si:

- Enfermedad primaria controlada o controlable.
- Ausencia de enfermedad extratorácica o ya intervenida y con buena respuesta.
- Función pulmonar aceptable: deben tener suficiente reserva respiratoria para tolerar la resección de todas las metástasis.
- Riesgo quirúrgico aceptable (Operabilidad)
- Resecabilidad de todas las lesiones visibles, en TC y fibrobroncoscopia.

Así, el *abordaje quirúrgico* debe cumplir tres objetivos principales: ser lo menos agresivo posible, facilitar la palpación manual y conseguir la resección de todas las metástasis<sup>8</sup>.

Los abordajes quirúrgicos más empleados son:

- Videotoracoscopia secuencial, en dos tiempos.
- Toracotomía (posterolateral-axilar) secuencial, en dos tiempos.

- Esternotomía media, muy eficaz en lesiones bilaterales pero con severos inconvenientes de acceso en lesiones de localización posterior y del lóbulo inferior izquierdo.
- Vía clamshell con esternotomía transversa o sin ella.
- Videotoracoscopia-Toracotomía posterolateral cuando se trata de sólo un hemitórax.

La toracotomía ha sido el enfoque quirúrgico estándar para metástasis pulmonares unilaterales. Dado que hasta un 40% de los pacientes que se cree que tienen metástasis unilaterales tienen bilaterales al hacerse una exploración quirúrgica, se ha recomendado el uso de *esternotomía media* para permitir una exploración bilateral. La *toracotomía bilateral* o la *esternotomía media* son enfoques quirúrgicos aceptados para metástasis pulmonares bilaterales, con localización compatible para su completa resección.

No debemos olvidar, los nuevos enfoques terapéuticos que el desarrollo de la *cirugía videoasistida* ha proporcionado al tratamiento quirúrgico de las metástasis pulmonares.

En artículos fechados entre los 10 y 15 años pasados, se mencionaba que la *cirugía videoasistida* no permitía la óptima identificación intraoperatoria de todas las metástasis pulmonares, por lo que no se consideraba indicada plenamente en este tipo de patología<sup>8,9,10</sup>. Pocos estudios habían analizado y comparado la eficacia de la videocirugía frente a la toracotomía estándar en el tratamiento de la metástasis pulmonar, por lo que sólo se recomendaba

como método diagnóstico de las metástasis, aunque habían autores que empezaron a utilizarla como terapéutica<sup>10</sup> de las metástasis únicas de carcinoma, no en sarcomas<sup>11</sup>. Un hecho que fue debatido fue la posibilidad de resección mediante dicha técnica de los nódulos pulmonares menores de 3cm y de localización periférica<sup>12</sup>. Algunos autores<sup>9</sup> la empezaron a considerar de elección.

Como en otras Especialidades quirúrgicas, Cirugía Torácica está tratando de implementar procedimientos de cirugía mínima invasiva. Desde su introducción en los 90's, la *cirugía videoasistida (VATS)* ha adquirido un papel central y es actualmente una parte esencial de los avances en cirugía torácica. Los procedimientos por VATS se usan para detectar, diagnosticar y tratar diferentes patologías de los pulmones, pleura, diafragma, mediastino y aparato digestivo superior<sup>13</sup>. La resección pulmonar anatómica por VATS ha sido ampliamente aceptada para el tratamiento del cáncer primario de pulmón y metástasis<sup>14</sup>. Mientras la eficacia de la lobectomía por VATS para cáncer de pulmón primario ha sido demostrada en diferentes estudios<sup>15</sup>, el uso de la VATS para el tratamiento de las metástasis pulmonares se encuentra aún en debate. Aunque la mayoría de metástasis pulmonares se encuentran como nódulos periféricos y pueden ser fácilmente resecados mediante cuña, convirtiéndolas en las perfectas candidatas para VATS, algunos aspectos sobre la validez de la VATS, principalmente, la resección incompleta a causa de la ausencia de palpación manual del pulmón<sup>16,17</sup> se encuentra en discusión. Asimismo, la VATS ha contribuido en una menor morbilidad para

el paciente, en términos de menor dolor postoperatorio y mayor rapidez en su recuperación.

Los objetivos de la cirugía nos obligan a la extirpación de todas las metástasis pulmonares con la máxima preservación de parénquima funcionante. En consecuencia, el *tipo de resección quirúrgica* más frecuente es la exéresis en cuña (wedge) o también llamada, segmentectomía atípica; mucho menos frecuente es la lobectomía y excepcionalmente, la neumonectomía.

## **HIPÓTESIS Y OBJETIVOS**

## **2.1 HIPÓTESIS DE TRABAJO**

En base los fundamentos comentados en la revisión realizada, se establece la hipótesis de que la resección de las metástasis pulmonares de cáncer colorectal (CCR) aporta resultados satisfactorios si se aplica a pacientes cuidadosamente seleccionados mediante criterios de inclusión previamente establecidos.

## **2.2 OBJETIVOS DEL TRABAJO**

El objetivo de este trabajo de investigación es realizar el estudio de las metástasis pulmonares de origen colorectal, estableciendo su pronóstico en función de diferentes parámetros.

### *Objetivo principal*

Así, el *objetivo principal* es evaluar cuáles son los factores que tienen valor pronóstico tras la resección de las metástasis pulmonares del CCR.

### *Objetivo secundario*

Siendo el *objetivo secundario*, establecer con la máxima precisión posible las indicaciones de resección de las metástasis pulmonares de CCR en función de su pronóstico/supervivencia.

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

### **3. MATERIAL Y MÉTODOS**

#### **3.1 Selección de pacientes**

Estudio observacional retrospectivo, descriptivo y analítico que consta de dos fases:

- La primera, con la que se realizó la suficiencia investigadora, incluyendo 85 pacientes intervenidos quirúrgicamente en el servicio de Cirugía Torácica del Hospital de Sant Pau y de la Santa Creu, por presentar metástasis pulmonares; de los cuáles, 30 correspondieron a pacientes con CCR, durante un período de cinco años (2003-2007).

Para la identificación de los casos se utilizó la base de datos (BBDD) informatizada de nuestro servicio, creando una BBDD propia en la que se incluyeron los valores de las distintas variables a estudiar.

- La segunda, con la que se realizó una extensión del estudio y contribuyó a completar esta tesis doctoral. Se incluyeron 71 pacientes adicionales intervenidos quirúrgicamente en nuestro servicio con los mismos criterios de selección; de los cuales, 17 correspondieron a pacientes con CCR, durante un período de 5 años (2008-2012) y 36 pacientes del servicio de Cirugía Torácica del Hospital del Mar; con 34 de CCR, durante un período de 10 años (2003-2012).

En total, se incluyeron 107 pacientes adicionales procedentes de ambos centros, de los cuales, 51 fueron de CCR.

Además, se incluyó información oncológica adicional para todos los pacientes que conformaron la nueva base de datos ampliada.

Para la identificación de los casos se utilizó la misma base de datos informatizada en nuestro servicio, y en el Hospital del Mar, se realizó la búsqueda a través de la revisión de las muestras patológicas recibidas durante las intervenciones quirúrgicas realizadas por el servicio de Cirugía General y Torácica durante ese período de tiempo.

Asimismo, para la inclusión de información oncológica adicional se utilizó una base de datos proporcionada por el Servicio de Oncología de nuestro hospital.

### **3.2 Diseño del estudio**

Se trata de un estudio observacional retrospectivo de las diferentes intervenciones quirúrgicas realizadas, de metástasis pulmonares en general. Así mismo se estudió su relación con las distintas intervenciones quirúrgicas realizadas en el servicio de Cirugía General y Digestiva tanto del tumor primario colorrectal como de su diseminación metastásica, principalmente hepática.

Posteriormente focalizamos el estudio en la realización de un estudio observacional y descriptivo/analítico de las metástasis pulmonares del CCR.

Asimismo, se revisó la supervivencia global corroborando el último control de los pacientes, finalizándose el período en Noviembre del 2012.

### 3.3 Variables

- Variables cualitativas:
  - Categorías:
    - Binarias o dicotómicas: género, EPOC (Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica), CEA (Antígeno CarcinoEmbrionario) mayor de 5, bilobularidad, bilateralidad, número de metástasis resecaadas mayor de 3, tamaño mayor de 4cm; mutación en KRAS, EGFR, BRAF; presencia de inestabilidad de microsatélites, presencia de metástasis en otros órganos, presencia de metástasis hepáticas, presencia de metástasis hepáticas previas, presencia de metástasis hepáticas sincrónicas, presencia de metástasis cerebrales, ováricas, suprarrenales y en el cordón espermático; existencia de tratamiento oncológico, quimioterapia neoadyuvante, quimioterapia adyuvante, radioterapia, éxitus, ILE mayor de 24m.
    - Varias categorías: tipo de intervención quirúrgica tanto en las metástasis como referente al tumor primario, localización del tumor primario, tipos de metástasis pulmonares.
  - Ordinales: clasificación TNM, estadio.

- Variables cuantitativas:
  - Discretas: número de toracotomías, número de nódulos resecados, número de metástasis (AP+) resecadas.
  - Continuas: edad, FEV1 ó VEMS (Volumen Espirado Máximo en el primer Segundo de la espiración), valor CEA, tamaño de las metástasis, intervalo libre de enfermedad, supervivencia global, supervivencia actuarial al año y 3 años, supervivencia según grupos expresados en el International Registry of Lung Metastases (IRLM).

La *supervivencia global (SG)* se calculó desde la fecha de la cirugía de las metástasis pulmonares hasta el éxitus del paciente o último contacto.

El *intervalo libre de enfermedad (ILE)* se calculó desde la fecha de intervención quirúrgica del tumor primario hasta la fecha de intervención quirúrgica de las metástasis pulmonares.

Las variables cuantitativas continuas referentes a parámetros analíticos se categorizaron según los límites de referencia de nuestro laboratorio.

Se estableció a priori como límite de significación estadística el valor de  $p < 0.05$ .

### **3.4 Análisis estadístico**

El análisis estadístico ha sido realizado mediante el programa informático SPSS (Statistical Package for Social Science) para Windows, versión 17.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, EEUU).

- *Estudio descriptivo:*
  - Facilitando el número de casos y porcentaje para las variables categóricas y ordinales. Expresando gráficamente sus porcentajes, mediante diagrama de barras y/o sectores.
  - En caso de variables cuantitativas, se describieron mediante el valor promedio con su desviación estándar (DS). En la variable edad, se expresó gráficamente mediante diagrama de caja (boxplot).
  - Chi cuadrado o test exacto de Fisher, para la comparación de variables cualitativas.
  
- *Estudio analítico:*
  - Kaplan-Meier para la construcción de curva de supervivencia.
  - Análisis univariante de los potenciales factores pronóstico de supervivencia mediante Mantel-Cox (log-rank).
  - Finalmente para la aproximación multivariante, se utilizó el modelo de regresión de Cox.

**RESULTADOS**  
**- Estudio Pre-Eliminar -**

## 4. RESULTADOS

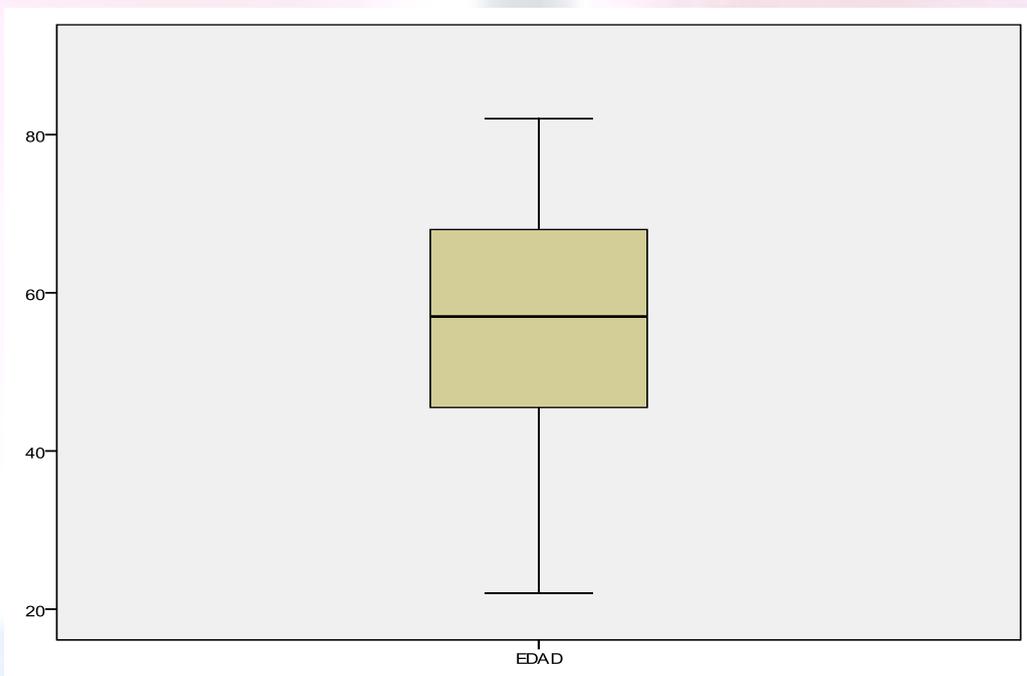
### 4.1 Estudio pre-eliminar

#### 4.1.1. Datos demográficos

En el estudio pre-eliminar se incluyeron 85 pacientes a quienes se les había practicado resecciones pulmonares por metástasis de diferentes orígenes neoplásicos.

Sus edades fueron comprendidas entre 22 y 82 años. Se observó que la media de edad se hallaba en 55,14 años con una DS de 15,32 años (39,82-70,46). (Gráfica 1).

**Gráfica 1. Edades metástasis pulmonares (boxplot)**



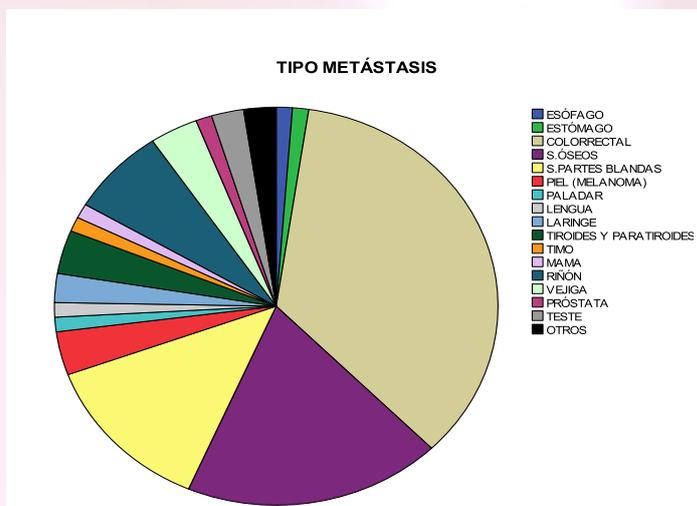
A continuación se muestra la distribución de las diferentes metástasis pulmonares en función del origen de la neoplasia primaria. (Tabla 2)

**Tabla 2. Tipo de metástasis pulmonares**

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
ESÓFAGO	1	1,2	1,2	1,2
ESTÓMAGO	1	1,2	1,2	2,4
<b>COLORRECTAL</b>	<b>30</b>	<b>35,3</b>	<b>35,3</b>	<b>37,6</b>
S.ÓSEOS	16	18,8	18,8	56,5
S.PARTES BLANDAS	11	12,9	12,9	69,4
PIEL	3	3,5	3,5	72,9
PALADAR	1	1,2	1,2	74,1
LENGUA	1	1,2	1,2	75,3
LARINGE	2	2,4	2,4	77,6
TIROIDES Y PARATIROIDES	3	3,5	3,5	81,2
TIMO	1	1,2	1,2	82,4
MAMA	1	1,2	1,2	83,5
RIÑÓN	6	7,1	7,1	90,6
VEJIGA	3	3,5	3,5	94,1
PRÓSTATA	1	1,2	1,2	95,3
TESTE	2	2,4	2,4	97,6
OTROS	2	2,4	2,4	100,0
Total	85	100,0	100,0	

Observamos 30 pacientes con metástasis de origen *colorectal*, lo que conforma la mayoría, un 35.3% de todas las metástasis pulmonares resecaadas. Le siguen en frecuencia, 16 (18.8%) pacientes con metástasis pulmonares de *osteosarcoma* y 11 (12.9%), de *sarcoma de partes blandas* (Gráfica 2).

**Gráfico 2. Distribución del tipo de metástasis pulmonares**



Después de la breve descripción de la distribución de pacientes con diferentes tipos de metástasis pulmonares, nos basaremos en la descripción y comentario de los datos en el grupo mayoritario observado de las metástasis pulmonares de CCR, dado que son el objetivo de estudio de nuestro trabajo.

#### **4.1.1.1. Género**

Si empezamos estudiando la variable género, encontramos que de los 30 casos estudiados, 19 eran varones y 11 eran mujeres (63.3% y un 36.7%, respectivamente) (Tabla 3).

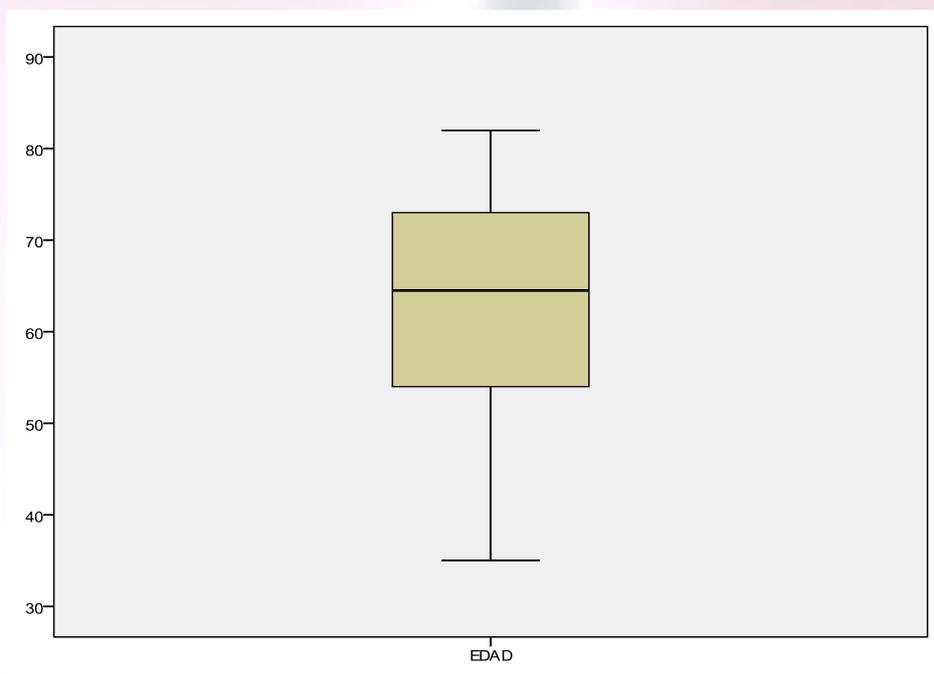
Tabla 3. Género

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
<b>VARON</b>	<b>19</b>	<b>63,3</b>	<b>63,3</b>	<b>63,3</b>
MUJER	11	36,7	36,7	100,0
Total	30	100,0	100,0	

#### 4.1.1.2. Edad

La edad media fue 63,37 años (*Gráfica 3*) con una DS de 12,19 (51,18-75,56) años con un rango de 47 años entre el valor mínimo que correspondía a 35 años y el máximo, a 82 años.

Gráfica 3. Edad media



Si clasificamos la edad, según rangos, obtenemos la siguiente tabla:

**Tabla 4. Rangos de edad**

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
<40	1	3,3	3,3	3,3
40-50	4	13,3	13,3	16,7
50-60	7	23,3	23,3	40,0
60-70	8	26,7	26,7	66,7
<b>&gt;70</b>	<b>10</b>	<b>33,3</b>	<b>33,3</b>	<b>100,0</b>
Total	30	100,0	100,0	

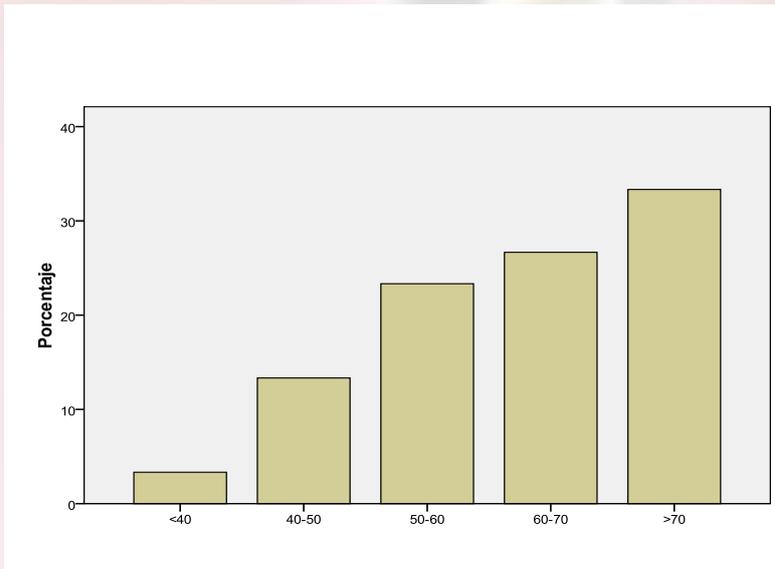
En la que observamos que los tres grupos mayoritarios de pacientes analizados se encuentran a partir de los 50 años, siendo la mayoría en más de 70 años con 10 (33.3%) casos.

Siguiéndole en porcentajes similares, entre 60-70 años, 8 (26.7%) y 50-60, 7 (23.3%) pacientes.

El grupo entre 40-50 años representaría frecuencias intermedias con 4 (13.3%) pacientes.

Así, su menor frecuencia recae en las edades extremas, menos de 40 años, con 1 (3.3%) paciente (*Gráfica4*).

Gráfica 4. Rangos de edad



#### 4.1.1.3. FACTORES DE RIESGO preoperatorios

##### 1. EPOC (Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica)

24 (80%) pacientes se registraron como no EPOC vs. 6 (20%) EPOC (Tabla 5). Estos datos se comprobaron mediante la revisión de las PFR preoperatorias.

**Tabla 5. EPOC**

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
SI	6	20,0	20,0	20,0
<b>NO</b>	<b>24</b>	<b>80,0</b>	<b>80,0</b>	<b>100,0</b>
Total	30	100,0	100,0	

## 2. FEV1 o VEMS (Volumen Espirado Máximo en el primer Segundo de la espiración)

Observamos un FEV1 medio de 2,64 litros con una DS de 0,72 litros (1,92-3,36), con un rango de 3,41 litros, siendo su recorrido desde el valor mínimo de 1,45 al máximo de 4,86 litros.

No pudimos comprobar el valor en 2 casos, en los que no dispusimos de sus PFR, siendo éstos un 6.7% del total de casos recogidos.

Si dividimos por rangos, observamos que la mayoría de pacientes se encuentran entre 2-3 litros de FEV1 preoperatorio, con 18 (64.3%) (Tabla 6).

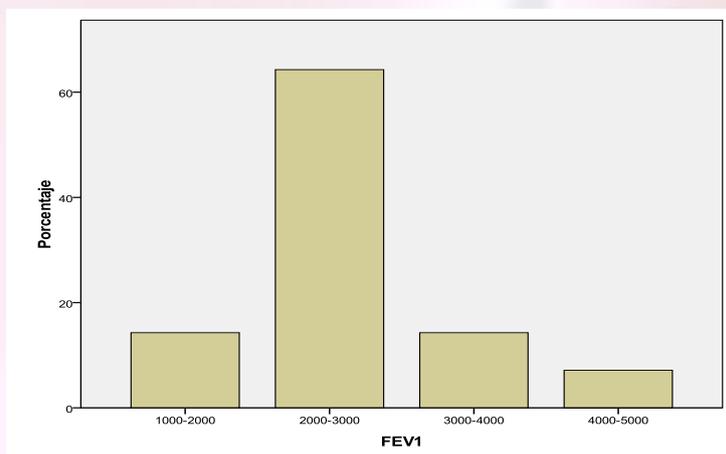
**Tabla 6. FEV1**

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
1000-2000	4	13,3	14,3	14,3
<b>2000-3000</b>	<b>18</b>	<b>60,0</b>	<b>64,3</b>	<b>78,6</b>
3000-4000	4	13,3	14,3	92,9
4000-5000	2	6,7	7,1	100,0
Total	28	93,3	100,0	
Perdidos 0	2	6,7		
Total	30	100,0		

Seguidos por igual porcentaje del 14.3% en los rangos entre 1-2 y 3-4 litros (n=4). En los valores extremos por arriba, se encuentran 2 (7.1%) pacientes en los rangos entre 4-5 litros (*Gráfica 5*).

No se observan valores extremos por abajo, ya que habitualmente son causa de contraindicación quirúrgica (operabilidad) y por tanto, son valores no recogidos.

**Gráfica 6. Rangos de FEV1**



### **3. CEA (Antígeno CarcinoEmbrionario)**

El valor medio de CEA fue 14,59 mcg/l con una DS de 24,32 mcg/l, encontrando un valor mínimo de 0,7 mcg/l y un máximo de 120 mcg/l, siendo entonces su rango de 119,3 mcg/l.

Si lo consideramos según su punto de corte en 5 mcg/l y por tanto, elevados según los parámetros del laboratorio de nuestro centro (*Tabla 7*). Encontramos unos valores muy parecidos entre los dos grupos, siendo 14

(48.3%) pacientes con CEA <5, y 15 (51.7%) con CEA >=5. Perdimos un caso en el que no pudimos comprobar dichos datos, significando un 3.3% del total.

**Tabla 7. CEA**

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
<5	14	46,7	48,3	48,3
>=5	15	50,0	51,7	100,0
Total	29	96,7	100,0	
Perdidos 0	1	3,3		
Total	30	100,0		

Realizando la comparación entre estos dos grupos tan similares, mediante la aplicación de Chi Cuadrado, vemos que estas diferencias sí que son estadísticamente significativas ( $p < 0.05$ ) (Tabla 8).

**Tabla 8. CEA Chi-square test**

	CEA
<b>Chi-cuadrado</b>	<b>,034</b>
Gl	1
Sig. asintót.	,853

#### 4.1.1.4. CARACTERÍSTICAS DEL TUMOR PRIMARIO

##### LOCALIZACIÓN DEL TUMOR PRIMARIO

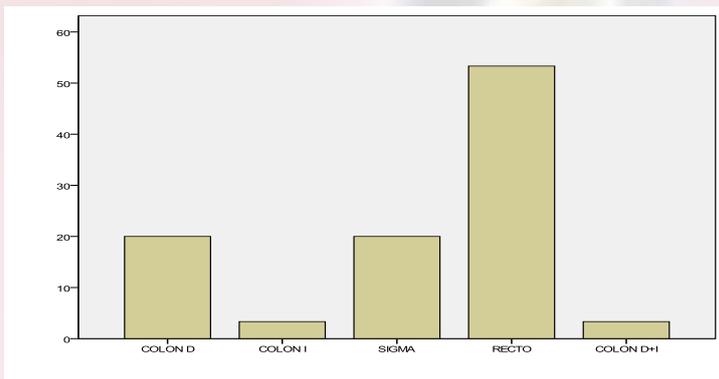
La mayoría de casos fueron de metástasis de carcinoma de recto y recto-sigma, que agrupamos considerándolas de recto. Así fueron 16 pacientes, 53.3% del total de casos (*Gráfica 6*).

**Tabla 9. Localización del tumor primario**

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
COLON D	6	20,0	20,0	20,0
COLON I	1	3,3	3,3	23,3
SIGMA	6	20,0	20,0	43,3
<b>RECTO-SIGMA</b>	<b>8</b>	<b>26,7</b>	<b>26,7</b>	<b>70,0</b>
<b>RECTO</b>	<b>8</b>	<b>26,7</b>	<b>26,7</b>	<b>96,7</b>
COLON D+I	1	3,3	3,3	100,0
Total	30	100,0	100,0	

Le siguen con el mismo porcentaje del 20%, 6 casos de colon derecho y 6 de sigma. Quedando como porcentajes menores del 3.3%, un caso de colon izquierdo y otro de ambas partes del colon (*Tabla 9*).

**Gráfica 6. Localización del tumor primario**

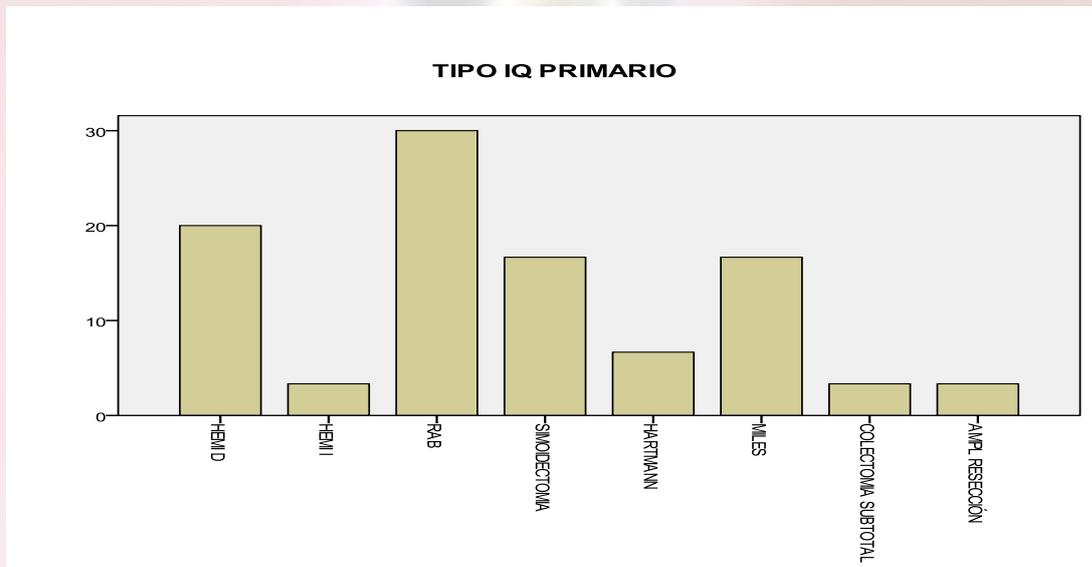


### **TIPO DE RESECCIÓN QUIRÚRGICA**

Se realizaron un total de 30 intervenciones quirúrgicas del tumor primario, la mayoría mediante resección anterior baja (RAB) (n=9, 30%).

Le siguen 6 (20%) pacientes, intervenidos de hemicolectomía derecha. Como frecuencia intermedia, encontramos el mismo porcentaje en 10 (16.7%) pacientes, intervenidos de sigmoidectomía y amputación abdominoperineal de Miles.

Como casos extremos observamos el mismo porcentaje en 3 (3.3%) pacientes intervenidos de hemicolectomía izquierda, ampliación de resección y colectomía subtotal. (Gráfica 7).

**Gráfica 7. Neoplasia primaria: tipos de resección quirúrgica****TNM DEL TUMOR PRIMARIO****Tabla 10. TNM: pT (Tumor)**

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
T2	1	3,3	3,7	3,7
<b>T3</b>	<b>24</b>	<b>80,0</b>	<b>88,9</b>	<b>92,6</b>
T4	2	6,7	7,4	100,0
Total	27	90,0	100,0	
Perdidos	0	3	10,0	
Total	30	100,0		

La mayoría de tumores fueron clasificados como T3 con 24 (88.9%) pacientes. Los clasificados como T2 o T4 son mínimos, 1 (3.7%) caso y 2 (7.4%) casos, respectivamente (Tabla 10).

**Tabla 11. TNM: pN (Adenopatías)**

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
	N0	12	40,0	44,4	44,4
	<b>N1-N2</b>	<b>15</b>	<b>50,0</b>	<b>55,6</b>	<b>100,0</b>
	Total	27	90,0	100,0	
Perdidos	0	3	10,0		
Total		30	100,0		

La mayoría de los tumores fueron clasificados como N1 o N2 con 15 (55.6%) pacientes, seguidos de cerca de los clasificados como N0, con 12 (44.4%) casos (*Tabla 11*).

Estas diferencias no se puede concluir que sean estadísticamente significativas (Chi cuadrado  $p > 0.05$ ) (*Tabla 12*).

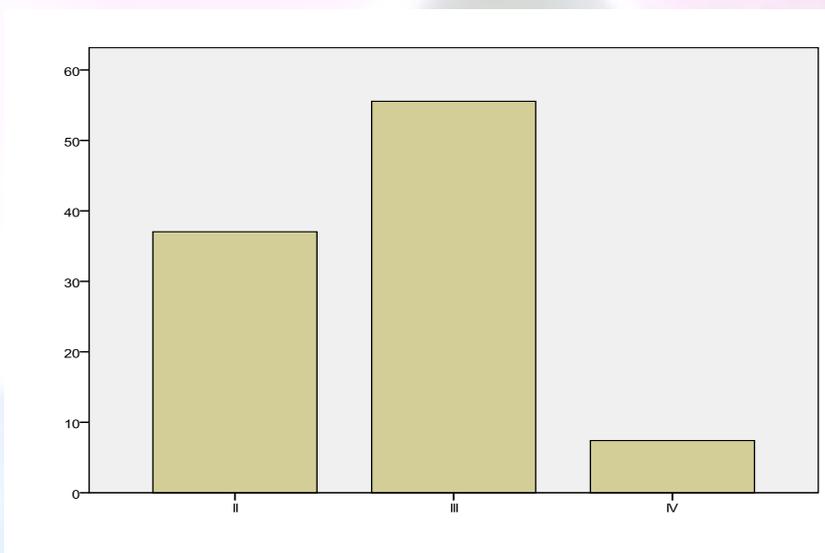
**Tabla 12. pN Chi-square Test**

	pN
<b>Chi-cuadrado</b>	<b>,333</b>
Gl	1
Sig. asintót.	,564

**ESTADÍO****Tabla 13. Estadíos**

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
	II	10	33,3	37,0	37,0
	<b>III</b>	<b>15</b>	<b>50,0</b>	<b>55,6</b>	<b>92,6</b>
	IV	2	6,7	7,4	100,0
	Total	27	90,0	100,0	
Perdidos	0	3	10,0		
Total		30	100,0		

La mayoría de tumores se clasificaron como estadio III con 15 (55.6%) casos, seguidos del estadio II, con 10 (37%) casos y estadio IV con sólo 2 (7.4%) casos (*Gráfica 8*). En 3 casos no pudimos encontrar datos de TNM (*Tabla 13*).

**Gráfica 8. Estadíos del tumor primario en su diagnóstico**

#### 4.1.1.5. CARACTERÍSTICAS DE LAS METÁSTASIS PULMONARES

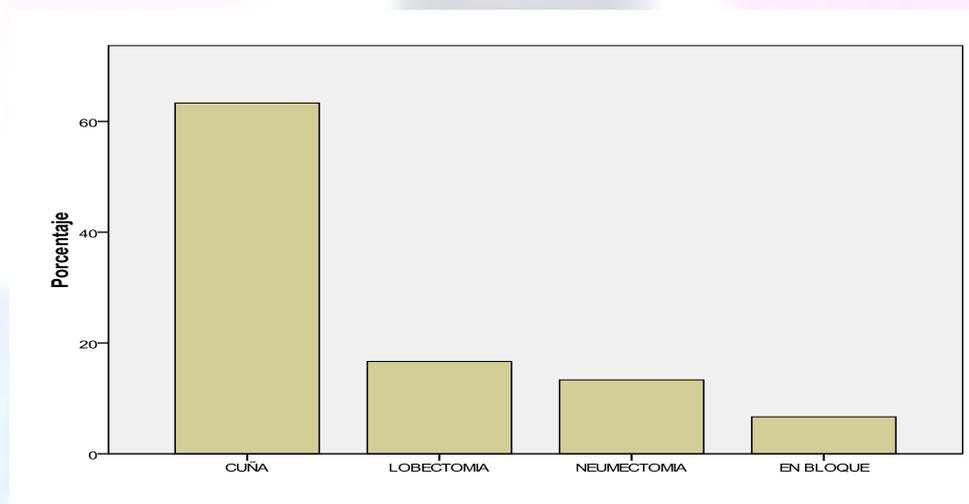
Se describirán las características demográficas de las metástasis pulmonares (MP) en su metastasectomía inicial (primera intervención quirúrgica por MP). En los casos que el paciente haya requerido varias intervenciones quirúrgicas, sólo se concretará su número y el tipo de resección.

##### TIPO DE INTERVENCIONES QUIRÚRGICAS

Se realizaron un total de 30 intervenciones quirúrgicas (IQ) por MP, vía toracotomía posterolateral.

19 (63.3%) pacientes fueron intervenidos mediante segmentectomía atípica, también llamada cuña o wedge. 5 (16.7%) pacientes, intervenidos mediante lobectomía. Como frecuencia similar, 4 (13.3%) pacientes, intervenidos mediante neumectomía. En casos extremos 2 (6.7%) pacientes, intervenidos mediante resección en bloque (*Gráfica 9*).

**Gráfica 9. Tipos de IQ en MP**



**NÓDULOS PULMONARES RESECADOS**

Consideramos nódulos resecados todas aquellas tumoraciones a las que se realizó la exéresis por su hallazgo macroscópico durante la IQ, incluyendo tanto las positivas posteriormente en anatomía patológica como las negativas (Tabla 14).

**Tabla 14. Nódulos resecados**

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
<b>1</b>	<b>16</b>	<b>53,3</b>	<b>53,3</b>	<b>53,3</b>
2	6	20,0	20,0	73,3
3	2	6,7	6,7	80,0
4	3	10,0	10,0	90,0
5	2	6,7	6,7	96,7
7	1	3,3	3,3	100,0
Total	30	100,0	100,0	

La mayoría se encontró en el valor 1 con 16 (53.3%) pacientes. Le sigue en 2 nódulos recados con 6 (20%) pacientes. Los valores 3 y 5, se encuentran en el mismo porcentaje con 2 (6.7%) pacientes. Como casos extremos, encontramos el valor 7, con sólo 1 (3.3%) paciente. Así, sólo, nos quedarían los valores intermedios, que se hallan en el valor 4, correspondiendo a 3 (10%) pacientes.

**METÁSTASIS PULMONARES RESECADAS**

Consideramos las metástasis resecadas como aquellos nódulos que fueron positivos en los análisis de Anatomía Patológica (AP) (Tabla 15).

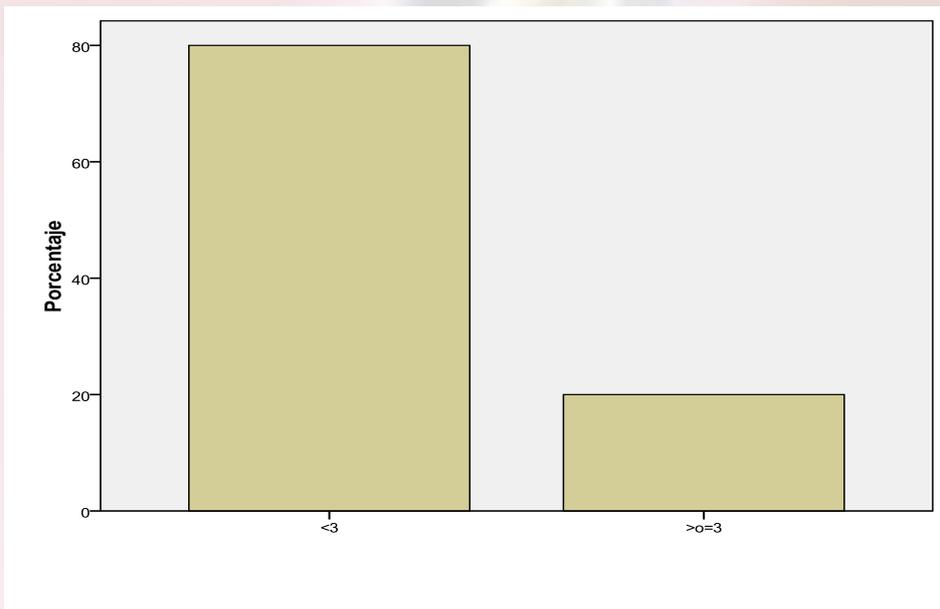
**Tabla 15. MP AP+**

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
<b>1</b>	<b>18</b>	<b>60,0</b>	<b>60,0</b>	<b>60,0</b>
2	6	20,0	20,0	80,0
3	2	6,7	6,7	86,7
4	1	3,3	3,3	90,0
5	2	6,7	6,7	96,7
6	1	3,3	3,3	100,0
Total	30	100,0	100,0	

La mayoría de metástasis resecadas fueron 1 con 18 (60%) pacientes. Le sigue el valor de 2, con 6 (20%) pacientes. Los valores 3 y 5 se encuentran en el mismo porcentaje con 2 (6.7%) pacientes. Como casos extremos, encontramos los valores 4 y 6, con 1 (3.3%) paciente en cada uno de ellos.

Si agrupamos los valores de los nódulos resecados que resultaron positivos en AP con corte en el valor 3, observamos que la mayoría de ellos se hallan en <3 con 24 (80%) pacientes. Y, 6 (20%) pacientes en  $\geq 3$  (Gráfica 10).

Gráfica 10. Metástasis pulmonares resecaadas (punto de corte en 3)



Tomamos como referencia dicho punto de corte ya que en estudios anteriores se ha considerado que presentar 3 metástasis determina una diferencia estadísticamente significativa en la supervivencia. Se estudiará posteriormente como posible factor pronóstico.

El número medio de nódulos pulmonares resecaados fue de 2,10 con una DS de 1,58 (rango:1-7); y la media de metástasis resecaadas (positivas en AP) fue de 1,87 con una DS de 1,41 (rango:1-6).

### **TAMAÑO**

El tamaño fue establecido como el diámetro máximo encontrado en las MP resecaadas. El tamaño medio fue de 2,83 cm con una DS de 2,43 cm.

**Tabla 16. Tamaño de las MP**

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
<4	24	80,0	80,0	80,0
>=4	6	20,0	20,0	100,0
Total	30	100,0	100,0	

Si agrupamos los valores y los dividimos con punto de corte en el valor 4, la mayoría de ellos se hallan en <4 con 24 (80%) pacientes. Y con 6 (20%) pacientes en >=4 (Tabla 16).

Tomamos como referencia dicho punto de corte ya que en estudios anteriores se ha considerado que el tamaño de las metástasis en 4cm determina una diferencia estadísticamente significativa en la supervivencia. Se estudiará posteriormente como posible factor pronóstico.

### **BILOBULARIDAD**

Entendemos como bilobularidad el hallazgo en el acto quirúrgico de nódulos que afectan a varios lóbulos pulmonares.

**Tabla 17. Bilobularidad**

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
SI	7	23,3	23,3	23,3
<b>NO</b>	<b>23</b>	<b>76,7</b>	<b>76,7</b>	<b>100,0</b>
Total	30	100,0	100,0	

En la mayoría de los casos no existe afectación bilobular, con 23 (76.7%) pacientes. Encontramos sólo 7 (23.3%) pacientes, que sí tenían afectación bilobular (*Tabla 17*).

### **BILATERALIDAD**

Entendemos como bilateralidad, el hallazgo de nódulos en ambos pulmones en el momento diagnóstico, que después se confirman en el acto quirúrgico.

**Tabla 18. Bilateralidad**

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
SI	5	16,7	16,7	16,7
<b>NO</b>	<b>25</b>	<b>83,3</b>	<b>83,3</b>	<b>100,0</b>
Total	30	100,0	100,0	

En la mayoría de los casos no existe bilateralidad (unilateralidad), con 25 (83.3%) pacientes. Sólo encontramos 5 (16.7%) pacientes, que sí tenían afectación bilateral (*Tabla 18*) en los que se realizaron toracotomías bilaterales secuenciales en dos tiempos.

Los datos que se recogieron de la calidad de resección de las MP (*márgenes de resección* libres) no se han especificado, por no hallarse la mayoría de ellos en los informes de AP. Asimismo, los datos recogidos de la valoración de las *adenopatías* extirpadas, tampoco se plasmaron, dado que en el acto quirúrgico no se realizaron estadificaciones regladas en todos los casos.

**NÚMERO DE TORACOTOMÍAS (IQ)**

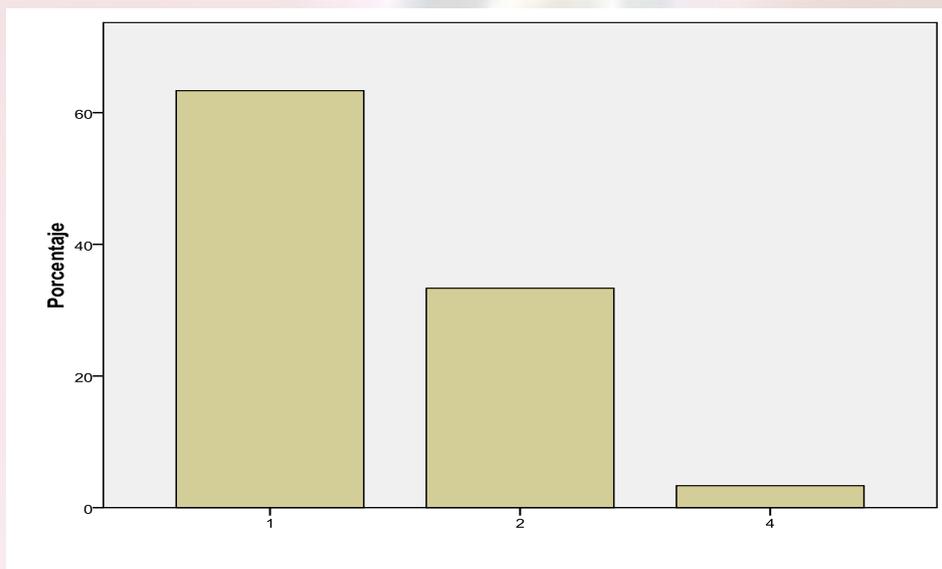
Consideramos número de toracotomías todas aquellas IQ que han sido necesarias para la resección de MP que se hayan encontrado en el período observado, ya sean por recidiva en distintos tiempos o por bilateralidad en el mismo tiempo.

**Tabla 19. Número de toracotomías**

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
<b>1</b>	<b>19</b>	<b>63,3</b>	<b>63,3</b>	<b>63,3</b>
2	10	33,3	33,3	96,7
4	1	3,3	3,3	100,0
Total	30	100,0	100,0	

En la mayoría de casos, 19 (63.3%) pacientes, sólo han requerido una IQ. Como valores intermedios, 10 (33.3%) pacientes que requirieron dos toracotomías. Y en casos extremos, 1 (3.3%) paciente, cuatro (*Gráfica 11*).

Gráfica 11. Número de toracotomías



### TIPOS DE IQ EN LAS TORACOTOMÍAS

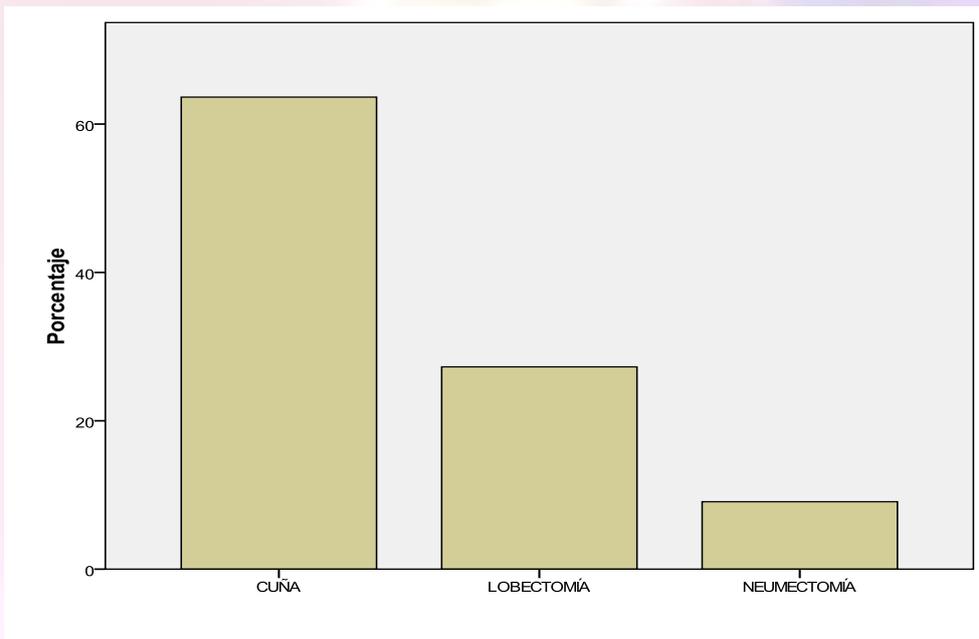
Primeramente mostramos los resultados obtenidos en los pacientes que requirieron una segunda toracotomía, ya sea por recidiva metastásica como por presencia de metástasis bilaterales (requiriendo de otra contralateral para la resección R0 de la enfermedad metastásica).

**Tabla 20. Tipo IQ MP (Segunda toracotomía)**

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
<b>CUÑA</b>	<b>7</b>	<b>23,3</b>	<b>63,6</b>	<b>63,6</b>
LOBECTOMÍA	3	10,0	27,3	90,9
NEUMECTOMÍA	1	3,3	9,1	100,0
Total	11	36,7	100,0	
Perdidos Sistema	19	63,3		
Total	30	100,0		

De un total de 11 IQ de MP, 7 (63.6%) pacientes fueron intervenidos mediante segmentectomía atípica, también llamada cuña o wedge (*Tabla20*). 3 (27.3%) pacientes, intervenidos mediante lobectomía. Y en casos extremos, 1 (9.1%) paciente intervenido mediante neumectomía (*Gráfica12*).

**Gráfica 12. Tipo IQ MP (Segunda toracotomía)**



En los casos que se requirió una tercera intervención quirúrgica mediante toracotomía por recidiva de la enfermedad, encontramos sólo un (100%) caso en que se intervino mediante resección atípica en cuña.

Asimismo, en los que se requirió una cuarta toracotomía por recidiva de la enfermedad, sólo encontramos otro caso (100%), que se realizó también, mediante resección atípica en cuña.

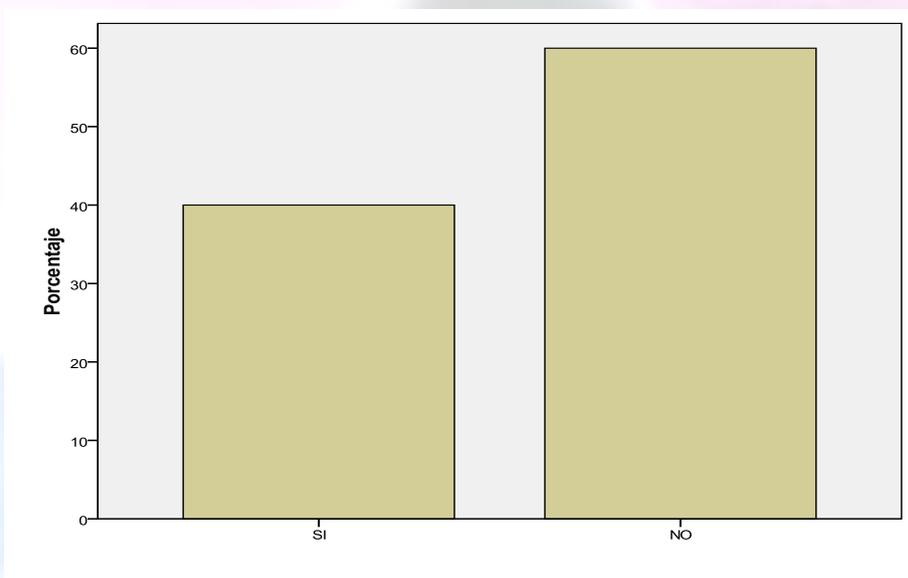
En conclusión, observamos que la mayoría de los casos que han requerido de posteriores intervenciones quirúrgicas, han sido extirpados mediante resección atípica en cuña, a excepción del primer grupo, en el que también se incluían las resecciones por bilateralidad, que se realizaron algunas mediante lobectomía y excepcionalmente, mediante neumectomía.

#### **4.1.1.6. CARACTERÍSTICAS DE LAS METÁSTASIS EXTRAPULMONARES**

Describiremos la presencia de metástasis extrapulmonares encontradas en el curso de la enfermedad. Así como de su localización, porcentaje y tiempo de aparición respecto a las metástasis pulmonares, objetivo de nuestro estudio.

En la mayoría de casos, 18 (60%) pacientes no se encontró la presencia de metástasis extrapulmonares. Hallamos 12 (40%) casos que presentaron metástasis extrapulmonares (*Gráfica 13*).

**Gráfica 13. Metástasis extrapulmonares**



A continuación concretaremos la localización de las metástasis extrapulmonares encontradas:

**M1 HEPÁTICAS**

Observamos 8 (26.7%) casos con presencia de metástasis hepáticas mientras que en la mayoría, no encontramos la presencia de ellas, con 22 (73.3%) (Tabla 21).

**Tabla 21. Presencia de metástasis hepáticas**

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
SI	8	26,7	26,7	26,7
<b>NO</b>	<b>22</b>	<b>73,3</b>	<b>73,3</b>	<b>100,0</b>
Total	30	100,0	100,0	

Si dividimos la presencia de metástasis hepáticas según su aparición en el tiempo, podemos diferenciar dos grupos:

- las metástasis previas a la aparición de las MP (Tabla 22) y,
- las metástasis sincrónicas a las anteriores (Tabla 23).

Esta clasificación se analizará como posible factor pronóstico más adelante.

**Tabla 22. Metástasis hepáticas previas**

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
	<b>SI</b>	<b>6</b>	<b>20,0</b>	<b>75,0</b>	<b>75,0</b>
	NO	2	6,7	25,0	100,0
	Total	8	26,7	100,0	
Perdidos	Sistema	22	73,3		
Total		30	100,0		

**Tabla 23. Metástasis hepáticas sincrónicas**

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
	SI	2	6,7	25,0	25,0
	<b>NO</b>	<b>6</b>	<b>20,0</b>	<b>75,0</b>	<b>100,0</b>
	Total	8	26,7	100,0	
Perdidos	Sistema	22	73,3		
Total		30	100,0		

De los 8 casos de metástasis hepáticas, 6 (75%) casos corresponden a metástasis de aparición previa a las pulmonares y 2 (25%), a metástasis sincrónicas.

## M1 CEREBRALES, DE OVARIO Y OTRAS

Observamos 3 (10%) casos con la aparición de metástasis cerebrales en el curso de la enfermedad, 2 (6.7%) casos de ovario, 1 (3.3%) caso de glándula suprarrenal y otro caso (3.3%) excepcional, de conducto espermático y teste.

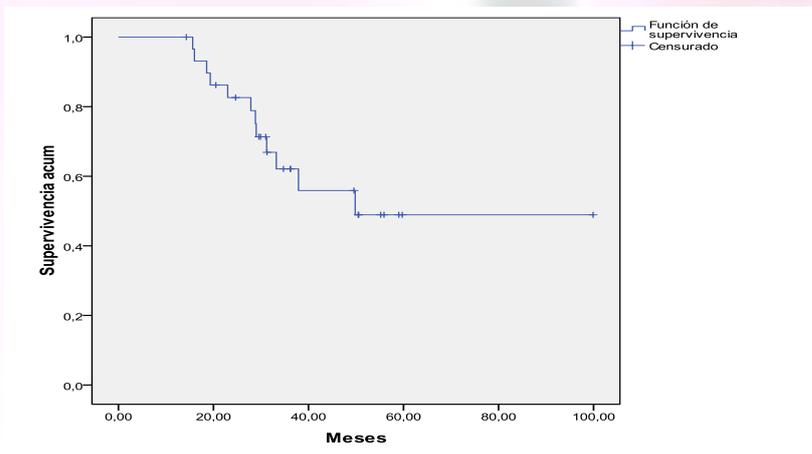
Hay que tener en cuenta que los porcentajes son reflejados respecto al total de casos observados n=30, de cada uno de los tipos de metástasis.

### 4.1.2. SUPERVIVENCIA

#### SUPERVIVENCIA GLOBAL

La SG media fue de 36,64 meses con una desviación DS de 18,06 meses (18,58-54,70). (Gráfica 14)

**Gráfica 14. Curva de supervivencia global**



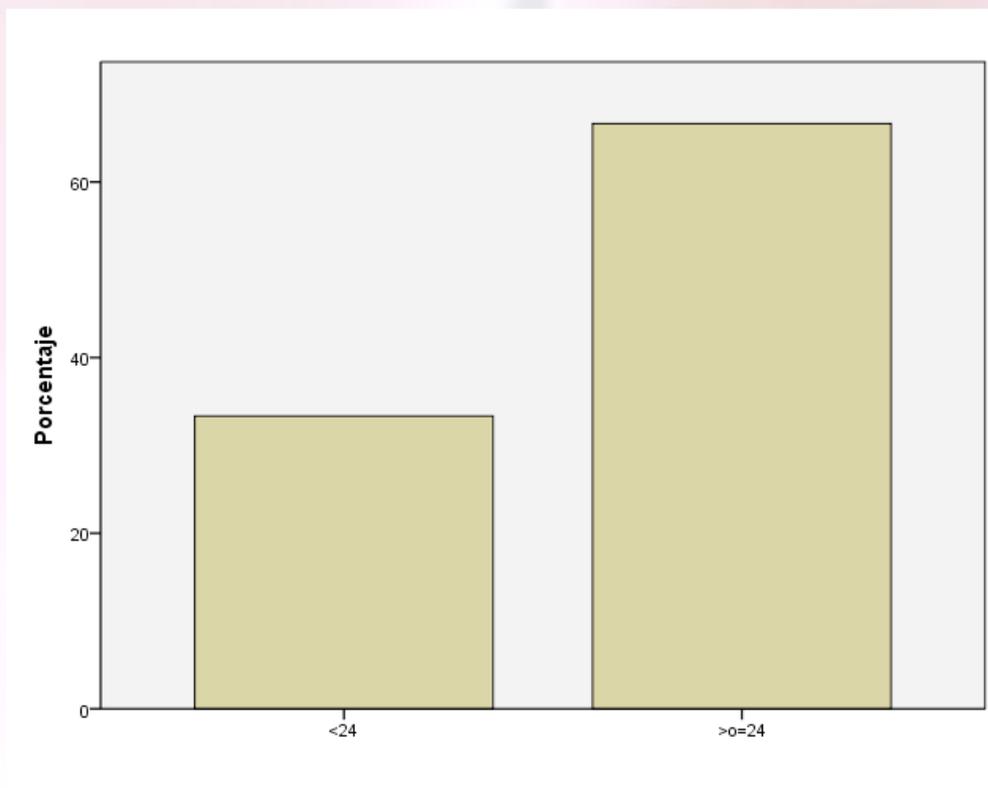
Si desglosamos la supervivencia global al año y a los tres años (Supervivencia global actuarial al año y a los tres años), obtenemos una probabilidad de sobrevivir del 96% frente al 62.1%.

### **INTERVALO LIBRE DE ENFERMEDAD**

La media del ILE, calculado desde la fecha de IQ del tumor primario hasta la fecha de IQ de las metástasis pulmonares, fue de 33,36 meses con una DS de 21,96 meses (11,4-55,32).

Si tomamos como punto de corte los dos años, en 20 (66.7%) casos fue mayor de 24 meses mientras que en 10 (33.3%), fue menor (*Gráfica 15*).

**Gráfica 15. ILE con corte a los 2 años**



### **SUPERVIVENCIA SEGÚN GRUPOS IRLM**

Según el IRLM, se establece la división en cuatro grupos según la presencia de varios factores de riesgo.

Se tiene en cuenta la resecabilidad de la metástasis, ILE y el número de metástasis.

GRUPO I: Resecable, ausencia de factores de riesgo.

GRUPO II: Resecable, un solo factor de riesgo.

GRUPO III: Resecable, dos factores de riesgo.

GRUPO IV: Irresecable.

Consideramos el punto de corte del ILE en 36 meses y dividimos el número de metástasis, en si su presencia fue única o múltiple.

La media de supervivencia global en el Grupo I fue de 37,76 meses (26,83-48,69). En el Grupo II, de 39,49 (17,71-61,27). Y en el Grupo III, de 28,50 (21,44-35,56).

No pudimos obtener valores para el grupo IV (Irresecable), debido a que en nuestra serie sólo se recogieron los datos de los pacientes que se sometieron a IQ de sus metástasis pulmonares.

<b>ANÁLISIS DE LA SUPERVIVENCIA SEGÚN FACTORES PRONÓSTICO</b>
---

Se analizó el valor de los diferentes factores pronóstico recogidos anteriormente, respecto a su influencia con la SG (*Tabla 24*).

**Tabla 24. Resultados: Análisis univariante**

	N	Superv media (meses)	IC del 95%	P
<b>EDAD</b>				
<70 años	17	42,95	33,88-52,03	0.726
≥70 años	13	66,44	88,52-44,36	
<b>SEXO</b>				
Hombre	19	44,73	36,54-52,93	0.665
Mujer	11	58,15	33,82-82,48	
<b>LOCALIZ PRIMARIO</b>				
Colon	8	37,97	27,74-48,20	0.226
Recto-sigma	22	70,04	52,09-87,99	
<b>pN PRIMARIO</b>				
N0	12	50,99	42,74-59,25	0.093
N1-N2	15	51,92	30,8-73,04	
<b>CEA</b>				
<5	14	44,13	34,80-53,46	0.819
≥5	15	61,45	39,41-83,49	
<b>M1 HEPÁT RESEC</b>				
SI	8	42,61	29,84-55,37	0.822

**Factores Pronóstico de las MPCCR**

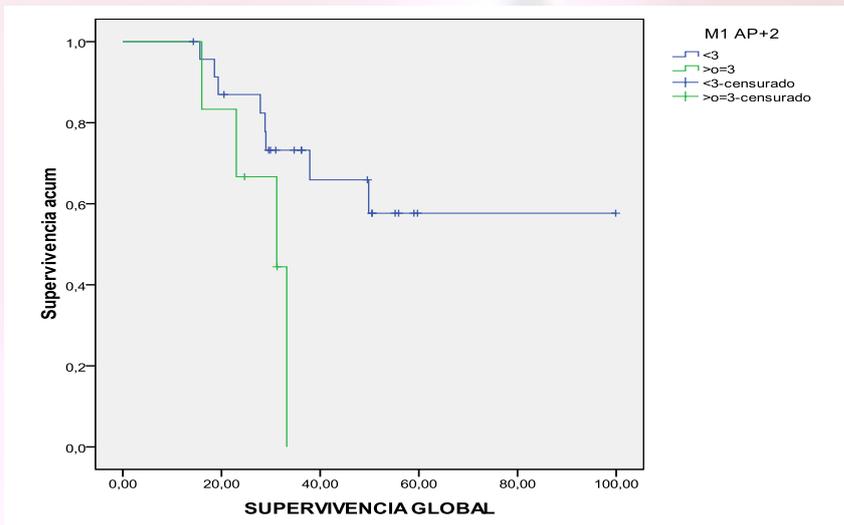
	<b>NO</b>	22 64,50	47,30-81,70	
<b>COMORB RESPIR (EPOC)</b>	<b>SI</b>	6 87,89	66,41-109,38	0.215
	<b>NO</b>	24 42,04	34,53-49,56	
<b>ILE</b>	<b>&lt;24 meses</b>	10 42,28	31,49-53,07	0.676
	<b>≥24 meses</b>	20 65,76	45,7-85,83	
<b>N° M1 PULMON</b>	<b>&lt;3</b>	24 70,74	54,71-86,77	0.051
	<b>≥3</b>	6 28,20	22,16-34,24	
<b>TAMAÑO M1 MAYOR</b>	<b>&lt;4</b>	24 59,9	43,22-76,58	0.195
	<b>≥4</b>	6 54,78	47,92-61,64	
<b>BILATERALIDAD</b>	<b>SI</b>	5 25,67	17,29-34,04	0.001
	<b>NO</b>	25 74,89	59,55-90,23	
<b>BILOBULARIDAD</b>	<b>SI</b>	7 25,77	20,57-30,97	<0.001
	<b>NO</b>	23 75,2	58,91-91,48	
<b>TIPO DE IQ M1</b>	<b>RESECC&lt;</b>	19 61,35	43,88-78,82	0.633
	<b>RESECC&gt;</b>	11 46,75	34,69-58,81	

## ANÁLISIS UNIVARIANTE

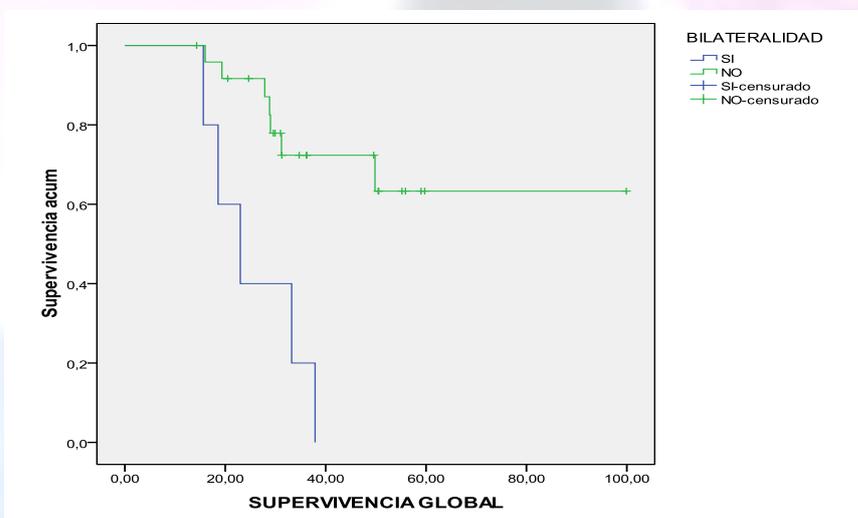
13 potenciales factores pronóstico de la SG se sometieron a estudio mediante el test de Mantel-Cox (Log-rank).

Se observaron estadísticamente significativas, el número de metástasis superior a 3 ( $p=0.051$ ), la bilateralidad ( $p=0.001$ ) y la bilobularidad ( $p<0.001$ ) de las metástasis (Gráfica 16-18). Sólo se observó una tendencia en la variable tamaño metástasis mayor a 4cm ( $p=0.195$ ).

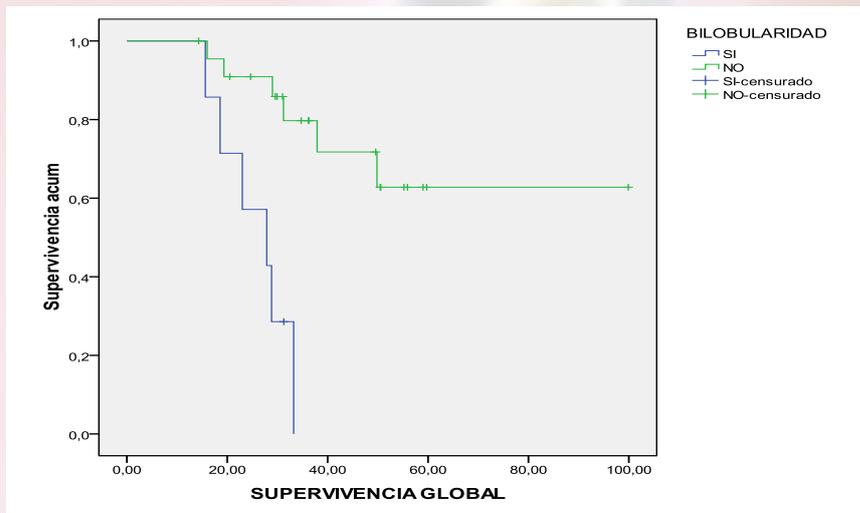
**Gráfica 16. Análisis Univariante: Número de metástasis pulmonar >3**



**Gráfica 17. Análisis Univariante: Bilateralidad**



Gráfica 18. Análisis Univariante: Bilobularidad



## ANÁLISIS MULTIVARIANTE

Las 3 variables que resultaron estadísticamente significativas por el análisis univariante se sometieron a estudio mediante Regresión de Cox (método por pasos hacia adelante).

Se observó estadísticamente significativa la bilobularidad ( $p=0.005$ ) de las metástasis.

## **RESULTADOS**

**- Ampliación del estudio -**

## 4.2. Ampliación del estudio:

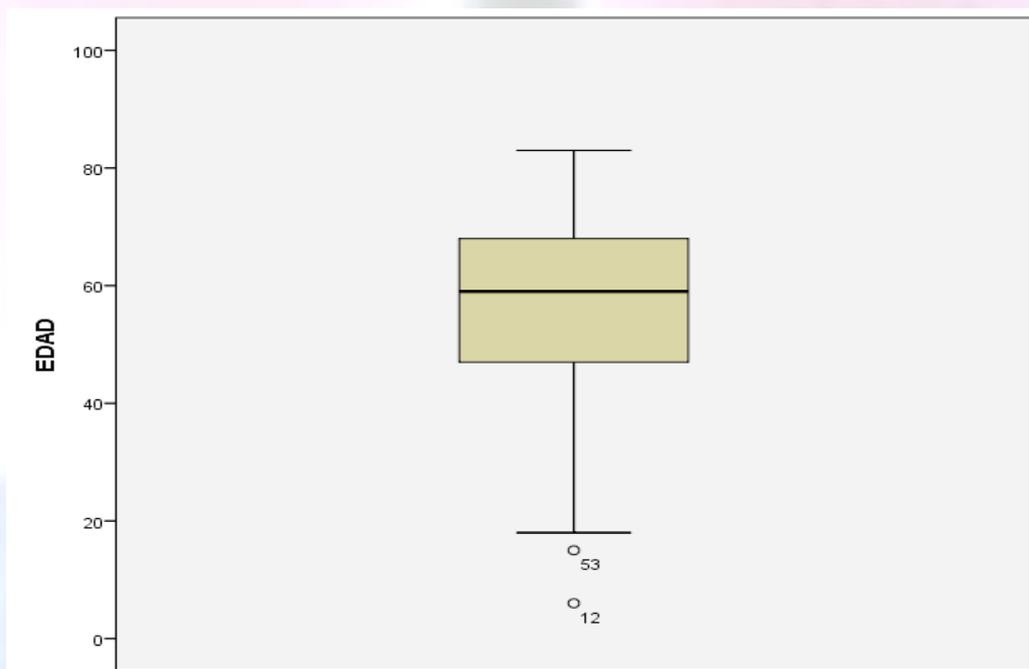
- **Inclusión de otro hospital: Hospital del Mar, Barcelona**  
*(Mancomunidad H. Universitario Mutua de Terrassa, H. de la Santa Creu i Sant Pau y H. del Mar)*
- **Extensión del período de recogida de datos: 10 años.**

### 4.2.1. Datos demográficos

En la ampliación del estudio se incluyeron un total de 192 pacientes a quienes se les había practicado resecciones pulmonares por metástasis de diferentes orígenes neoplásicos.

Sus edades fueron comprendidas entre 6 y 83 años. Se observó que la media de edad se hallaba en 55,74 años con una DS de 15,87 años (39,87-71,61) *(Gráfica 19)*.

**Gráfica 19. Edades metástasis pulmonares (boxplot)**



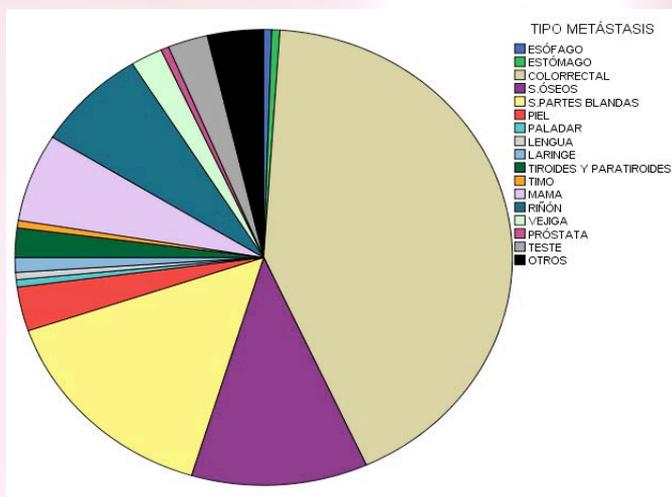
A continuación se muestra la distribución de las diferentes metástasis pulmonares en función del origen de la neoplasia primaria (Tabla 25).

**Tabla 25. Tipo de metástasis pulmonares**

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
ESÓFAGO	1	,5	,5	,5
ESTÓMAGO	1	,5	,5	1,0
<b>COLORRECTAL</b>	<b>81</b>	<b>42,2</b>	<b>42,2</b>	<b>43,2</b>
S.ÓSEOS	22	11,5	11,5	54,7
S.PARTES BLANDAS	29	15,1	15,1	69,8
PIEL	6	3,1	3,1	72,9
PALADAR	1	,5	,5	73,4
LENGUA	1	,5	,5	74,0
LARINGE	2	1,0	1,0	75,0
TIROIDES Y PARATIROIDES	4	2,1	2,1	77,1
TIMO	1	,5	,5	77,6
MAMA	12	6,3	6,3	83,9
RIÑÓN	14	7,3	7,3	91,1
VEJIGA	4	2,1	2,1	93,2
PRÓSTATA	1	,5	,5	93,8
TESTE	5	2,6	2,6	96,4
OTROS	7	3,6	3,6	100,0
Total	192	100,0	100,0	

Observamos 81 pacientes con metástasis de origen *colorectal*, lo que conforma la mayoría, un 42.2% de todas las metástasis pulmonares resecaadas. Le siguen en frecuencia, 29 (15.1%) pacientes con metástasis pulmonares de *sarcoma de partes blandas* y 22 (11.5%) de *osteosarcoma* (Gráfica 20).

**Gráfica 20. Distribución del tipo de metástasis pulmonares**



Después de la breve descripción de la distribución de pacientes con diferentes tipos de metástasis pulmonares, nos basaremos en la descripción y comentario de los datos en el grupo mayoritario observado de las metástasis pulmonares de CCR, al igual que hicimos en el análisis descriptivo del estudio pre-eliminar.

#### **4.2.2.1. Género**

Si empezamos estudiando la variable género, encontramos que de los 81 casos estudiados, 48 eran varones y 33 eran mujeres (59.3% y un 40.7%, respectivamente) (Tabla 26).

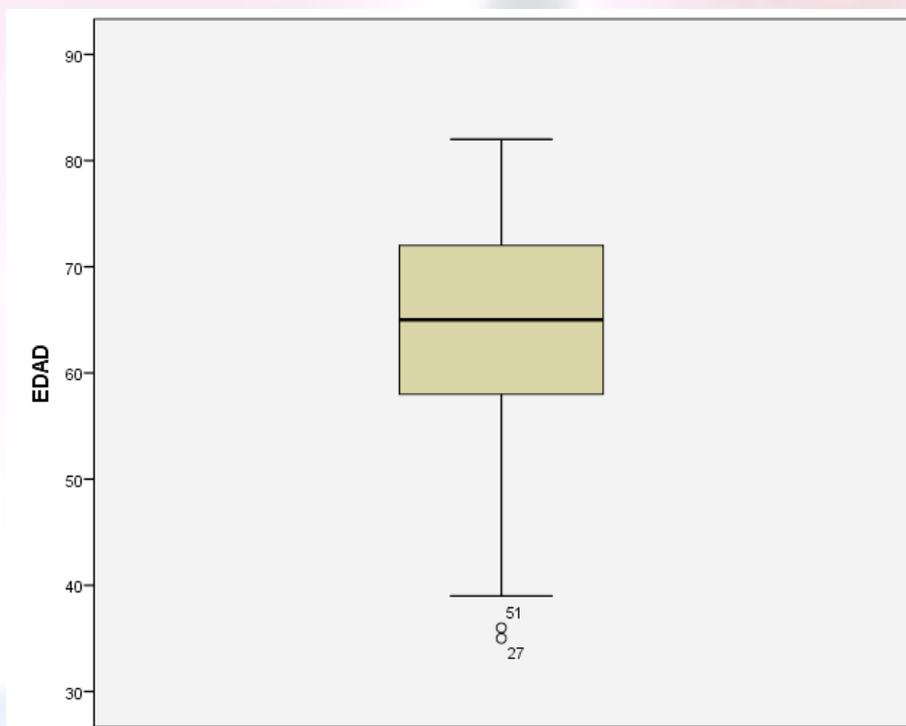
Tabla 26. Género

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
<b>VARON</b>	<b>48</b>	<b>59,3</b>	<b>59,3</b>	<b>59,3</b>
MUJER	33	40,7	40,7	100,0
Total	81	100,0	100,0	

#### 4.2.2.2. Edad

La edad media fue 63,64 años (*Gráfica 21*) con una DS de 10,66 (52,98-74,30) años con un rango de 47 años entre el valor mínimo que correspondía a 35 años y el máximo, a 82 años.

Gráfica 21. Edad media



Si clasificamos la edad, según rangos, obtenemos la siguiente tabla:

**Tabla 27. Rangos de edad**

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
<70	54	66,7	66,7	66,7
>=70	27	33,3	33,3	100,0
Total	81	100,0	100,0	

En el estudio pre-eliminar observamos que los tres grupos mayoritarios de pacientes analizados se encontraban a partir de los 50 años, siendo la mayoría en más de 70 años con 10 (33.3%) casos. Por lo que en la ampliación del estudio, decidimos utilizar el valor de corte en 70 años para su estudio como factor pronóstico, observándose la mayoría en pacientes de menos de 70 años, con 54 (66.7%) casos (*Tabla 27*).

#### **4.2.2.3. FACTORES DE RIESGO preoperatorios**

##### **1. EPOC (Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica)**

62 (76.5%) pacientes se registraron como no EPOC vs. 19 (23.5%) EPOC (*Tabla 28*). Estos datos se comprobaron mediante la revisión de las PFR preoperatorias.

Tabla 28. EPOC

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
SI	19	23,5	23,5	23,5
<b>NO</b>	<b>62</b>	<b>76,5</b>	<b>76,5</b>	<b>100,0</b>
Total	81	100,0	100,0	

## 2. CEA (Antígeno CarcinoEmbrionario)

El valor medio de CEA fue 9,17 mcg/l con una DS de 16,71 mcg/l, encontrando un valor mínimo de 0,50 mcg/l y un máximo de 120 mcg/l, siendo entonces su rango de 119,50 mcg/l.

Si lo consideramos según su punto de corte en 5 mcg/l y por tanto, elevados según los parámetros del laboratorio de nuestro centro (Tabla 29). Encontramos 46 (63%) pacientes con CEA <5, y 27 (37%) con CEA  $\geq$ 5.

Tabla 29. CEA

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
<b>&lt;5</b>	<b>46</b>	<b>56,8</b>	<b>63,0</b>	<b>63,0</b>
<b><math>\geq</math>5</b>	27	33,3	37,0	100,0
Total	73	90,1	100,0	
Perdidos	0	8	9,9	
Total	81	100,0		

#### 4.2.2.4. CARACTERÍSTICAS DEL TUMOR PRIMARIO

##### LOCALIZACIÓN DEL TUMOR PRIMARIO

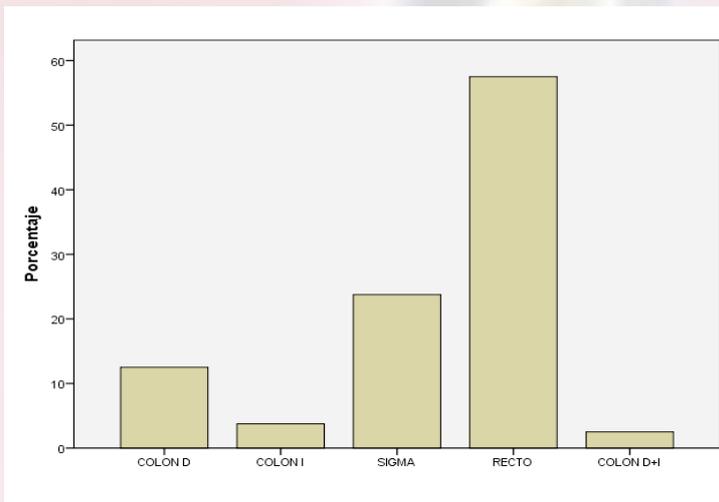
La mayoría de casos fueron de metástasis de carcinoma de recto y sigma, que agrupamos considerándolas de recto. 65 pacientes, 81.3% del total de casos (*Gráfica 22*).

**Tabla 30. Localización del tumor primario**

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
COLON D	10	12,3	12,5	12,5
COLON I	3	3,7	3,8	16,3
<b>SIGMA</b>	<b>19</b>	<b>23,5</b>	<b>23,8</b>	<b>40,0</b>
<b>RECTO</b>	<b>46</b>	<b>56,8</b>	<b>57,5</b>	<b>97,5</b>
COLON D+I	2	2,5	2,5	100,0
Total	80	98,8	100,0	
Perdidos 0	1	1,2		
Total	81	100,0		

Le sigue con 12.5%, 10 casos de colon derecho y 3 (3.8%) de colon izquierdo. Quedando como porcentaje menor del 2.5%, dos casos de ambas partes del colon (*Tabla 30*).

**Gráfica 22. Localización del tumor primario**



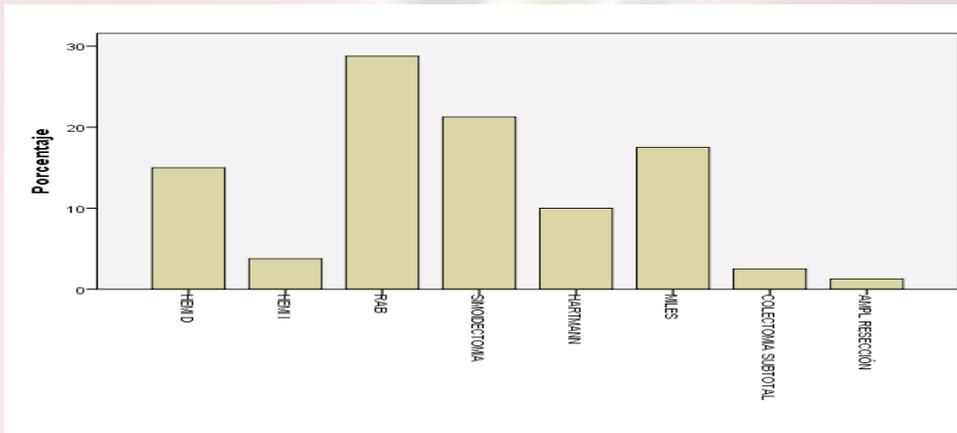
### **TIPO DE RESECCIÓN QUIRÚRGICA**

Se realizaron un total de 81 intervenciones quirúrgicas del tumor primario, la mayoría mediante RAB 23 (28.7%).

Le siguen 17 (21.3%) pacientes, intervenidos de sigmoidectomía. Como frecuencia intermedia, encontramos 14 (17.5%) pacientes, intervenidos de amputación abdominoperineal de Miles, 12 (15%) de hemicolectomía derecha y 8 (10%) de Hartmann.

Como casos extremos observamos 3 (3.8%) pacientes intervenidos de hemicolectomía izquierda, 2 (2.5%) de colectomía subtotal (*Gráfica 23*).

Gráfica 23. Neoplasia primaria: tipos de resección quirúrgica



### TNM DEL TUMOR PRIMARIO

Tabla 31. TNM: pT (Tumor)

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
T1	1	1,2	1,3	1,3
T2	10	12,3	13,2	14,5
<b>T3</b>	<b>53</b>	<b>65,4</b>	<b>69,7</b>	<b>84,2</b>
T4	10	12,3	13,2	97,4
Tis	1	1,2	1,3	98,7
T0	1	1,2	1,3	100,0
Total	76	93,8	100,0	
Perdidos	0	5	6,2	
Total	81	100,0		

La mayoría de tumores fueron clasificados como T3 con 53 (69.7%) pacientes, siguiéndole los T2 y T4 con 10 (1.3%) pacientes. Los clasificados como T0, T1 o Tis son mínimos, 1 (1.3%) de cada tipo (Tabla 31).

Tabla 32. TNM: pN (Adenopatías)

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
N0	34	42,0	44,2	44,2
<b>N1-N2</b>	<b>43</b>	<b>53,1</b>	<b>55,8</b>	<b>100,0</b>
Total	77	95,1	100,0	
Perdidos 0	4	4,9		
Total	81	100,0		

La mayoría de los tumores fueron clasificados como N1 o N2 con 43 (55.8%) pacientes, seguidos de cerca de los clasificados como N0, con 34 (44.2%) casos (Tabla 32).

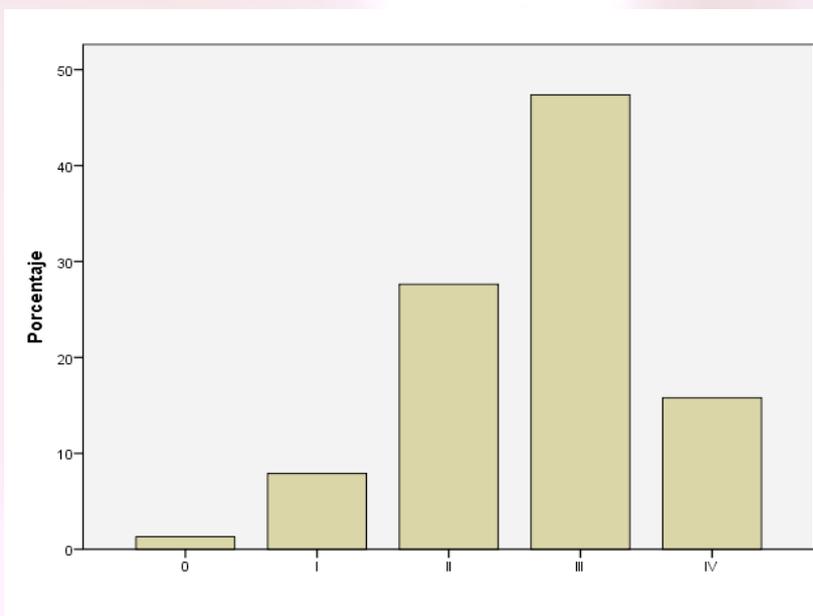
### ESTADÍO

Tabla 33. Estadíos

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
0	1	1,2	1,3	1,3
I	6	7,4	7,9	9,2
II	21	25,9	27,6	36,8
<b>III</b>	<b>36</b>	<b>44,4</b>	<b>47,4</b>	<b>84,2</b>
IV	12	14,8	15,8	100,0
Total	76	93,8	100,0	
Perdidos 9	5	6,2		
Total	81	100,0		

La mayoría de tumores se clasificaron como estadio III con 36 (47.4%) casos, seguidos del estadio II, con 21 (27.6%) casos y estadio IV con 12 (15.8%) casos. Como minoritarios se encontraron el estadio 0 y I, con 1 (1.3%) y 6 (7.9%) casos, respectivamente (*Gráfica 24*). En 5 casos no pudimos encontrar datos de TNM (*Tabla 33*).

**Gráfica 24. Estadios del tumor primario en su diagnóstico**



#### **4.2.2.5. CARACTERÍSTICAS DE LAS METÁSTASIS PULMONARES**

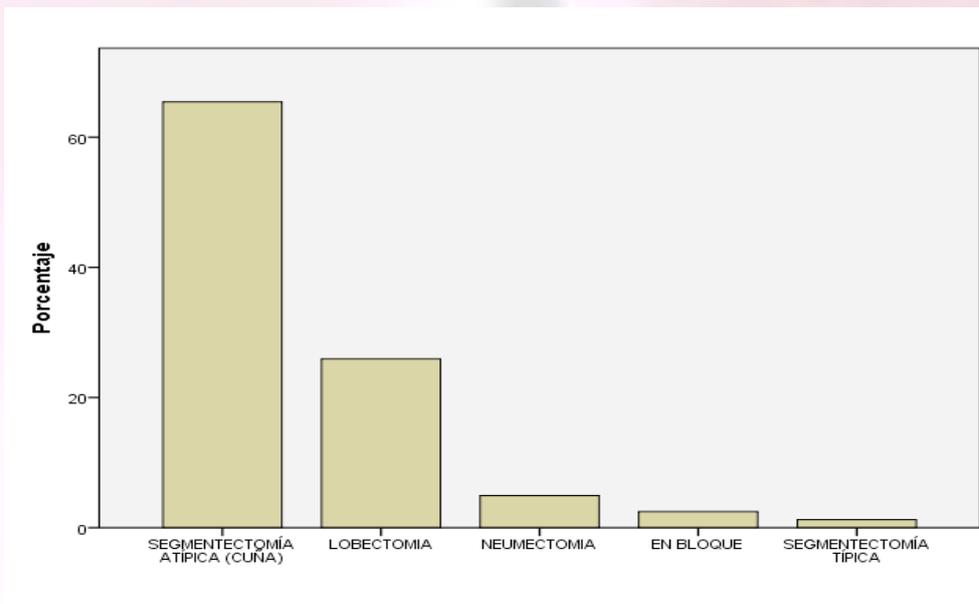
Se describen las características demográficas en su metastasectomía inicial (primera intervención quirúrgica por MP). En los casos que el paciente haya requerido varias intervenciones quirúrgicas, sólo se concreta su número y el tipo de resección.

### TIPO DE INTERVENCIONES QUIRÚRGICAS

Se realizaron un total de 81 intervenciones quirúrgicas (IQ) por MP, vía toracotomía posterolateral.

53 (65.4%) pacientes fueron intervenidos mediante segmentectomía atípica, también llamada cuña o wedge, siendo la mayoría. Seguidos en frecuencia de 21 (25.9%) pacientes, intervenidos mediante lobectomía y 4 (4.9%) pacientes, intervenidos mediante neumectomía. En casos extremos, 2 (2.5%) pacientes, intervenidos mediante resección en bloque y 1 (1.2%) mediante segmentectomía típica (Gráfica 25).

**Gráfica 25. Tipos de IQ en MP**



### NÓDULOS PULMONARES RESECADOS

Consideramos nódulos resecados todas aquellas tumoraciones a las que se realizó la exéresis por su hallazgo macroscópico durante la IQ, incluyendo tanto las positivas posteriormente en anatomía patológica como las negativas (Tabla 34).

**Tabla 34. Nódulos resecaados**

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
<b>1</b>	<b>40</b>	<b>49,4</b>	<b>50,0</b>	<b>50,0</b>
2	14	17,3	17,5	67,5
3	10	12,3	12,5	80,0
4	6	7,4	7,5	87,5
5	5	6,2	6,3	93,8
6	3	3,7	3,8	97,5
7	1	1,2	1,3	98,8
9	1	1,2	1,3	100,0
Total	80	98,8	100,0	
Perdidos 0	1	1,2		
Total	81	100,0		

La mayoría se encontró en el valor 1 con 40 (50%) pacientes. Le sigue en 2 nódulos resecaados con 14 (17.5%) pacientes y en 3, 10 (12.5%) pacientes. Los valores 4, 5 y 6, se encuentran cercanos con 6 (7.5%), 5 (6.3%) y 3 (3.8%) pacientes, respectivamente. Como valores extremos, encontramos el valor 7 y 9, con 1 (1.3%) en cada uno de ellos.

### **METÁSTASIS PULMONARES RESECADAS**

Consideramos las metástasis resecaadas como aquellos nódulos que fueron positivos en los análisis de AP (Tabla 35).

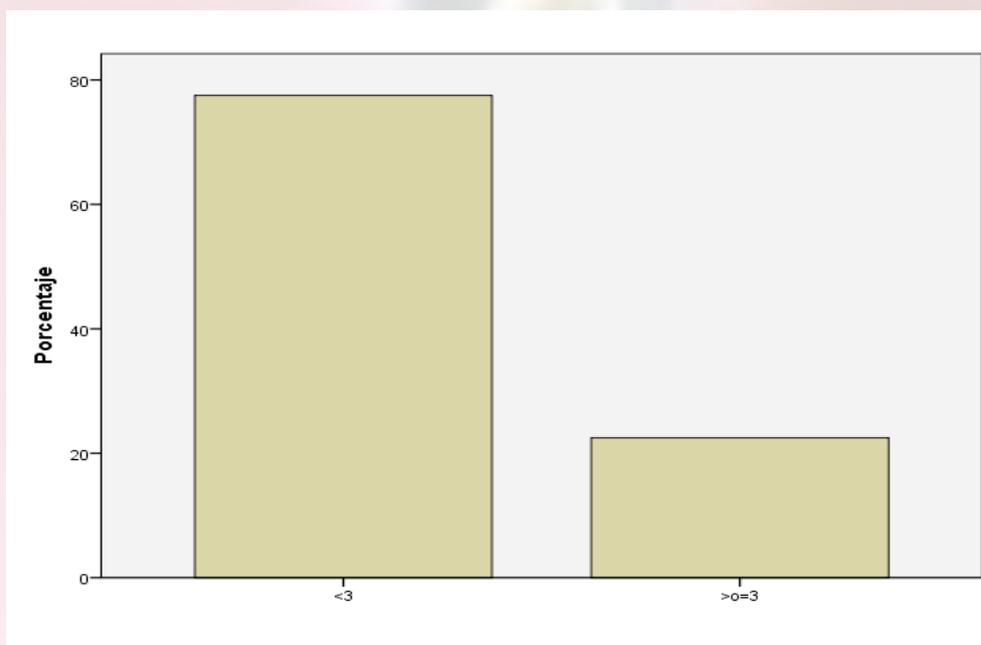
Tabla 35. MP AP+

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
1	51	63,0	63,7	63,7
2	10	12,3	12,5	76,3
3	7	8,6	8,8	85,0
4	3	3,7	3,8	88,8
5	5	6,2	6,3	95,0
6	2	2,5	2,5	97,5
8	1	1,2	1,3	98,8
11	1	1,2	1,3	100,0
Total	80	98,8	100,0	
Perdidos	0	1,2		
Total	81	100,0		

La mayoría de metástasis resecaadas fueron 1 con 51 (63.7%) pacientes. Le sigue el valor de 2, con 10 (12.5%) pacientes. Como valores intermedios, encontramos 3, 4 y 5 metástasis resecaadas con 7 (8.8%), 3 (3.8%) y 5 (6.3%) pacientes en cada grupo. Como casos extremos, encontramos los valores 6, 8 y 11, con 2 (2.5%), 1 (1.3%) y 1 (1.3%) pacientes, respectivamente.

Si agrupamos los valores de los nódulos resecaados que resultaron positivos en AP con corte en el valor 3, observamos que la mayoría de ellos se hallan en <3 con 62 (77.5%) pacientes. Y, 18 (22.5%) pacientes en  $\geq 3$  (Gráfica 26).

Gráfica 26. Metástasis pulmonares resecaadas (punto de corte en 3)



Tomamos como referencia dicho punto de corte ya que en estudios anteriores se ha considerado que presentar 3 metástasis determina una diferencia estadísticamente significativa en la supervivencia. Se estudiará posteriormente como posible factor pronóstico.

El número medio de nódulos pulmonares resecaados fue de 2,26 con una DS de 1,73 (rango:1-9); y la media de metástasis resecaadas (positivas en AP) fue de 2,00 con una DS de 1,83 (rango:1-11).

### **TAMAÑO**

El tamaño fue establecido como el diámetro máximo encontrado en las MP resecaadas. El tamaño medio fue de 2,47 cm con una DS de 1,95 cm (Rango: 0,3-13 cm).

**Tabla 36. Tamaño de las MP**

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
<4	70	86,4	87,5	87,5
>o=4	10	12,3	12,5	100,0
Total	80	98,8	100,0	
Perdidos 0	1	1,2		
Total	81	100,0		

Si agrupamos los valores y los dividimos con punto de corte en el valor 4, la mayoría de ellos se hallan en <4 con 70 (87.5%) pacientes. Y con 10 (12.5%) pacientes en >o=4 (Tabla 36).

Tomamos como referencia dicho punto de corte ya que en estudios anteriores se ha considerado que el tamaño de las metástasis en 4 cm determina una diferencia estadísticamente significativa en la supervivencia. Se estudiará posteriormente como posible factor pronóstico.

### **BILOBULARIDAD**

Entendemos como bilobularidad el hallazgo en el acto quirúrgico de nódulos que afectan a varios lóbulos pulmonares.

**Tabla 37. Bilobularidad**

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
SI	23	28,4	28,4	28,4
NO	58	71,6	71,6	100,0
Total	81	100,0	100,0	

En la mayoría de los casos no existe afectación bilobular, con 58 (71.6%) pacientes. 23 (28.4%) pacientes, sí tenían afectación bilobular (*Tabla 37*).

### **BILATERALIDAD**

Entendemos como bilateralidad, el hallazgo de nódulos en ambos pulmones en el momento diagnóstico, que después se confirman en el acto quirúrgico.

**Tabla 38. Bilateralidad**

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
SI	17	21,0	21,0	21,0
<b>NO</b>	<b>64</b>	<b>79,0</b>	<b>79,0</b>	<b>100,0</b>
Total	81	100,0	100,0	

En la mayoría de los casos no existe bilateralidad (unilateralidad), con 64 (79%) pacientes. 17 (21%) pacientes, sí tenían afectación bilateral (*Tabla 38*) en los que se realizaron toracotomías bilaterales secuenciales en dos tiempos.

Los datos sobre la calidad de resección de las MP (*márgenes de resección libres*) no se han especificado, pues no estaban expresados en la mayoría de los informes de AP. Asimismo, los datos recogidos de la valoración de las *adenopatías* extirpadas, tampoco se plasmaron, dado que en el acto quirúrgico no se realizaron estadificaciones regladas en todos los casos (43,2% casos informados en los informes de AP, no siendo linfadenectomías regladas).

**NÚMERO DE TORACOTOMÍAS (IQ)**

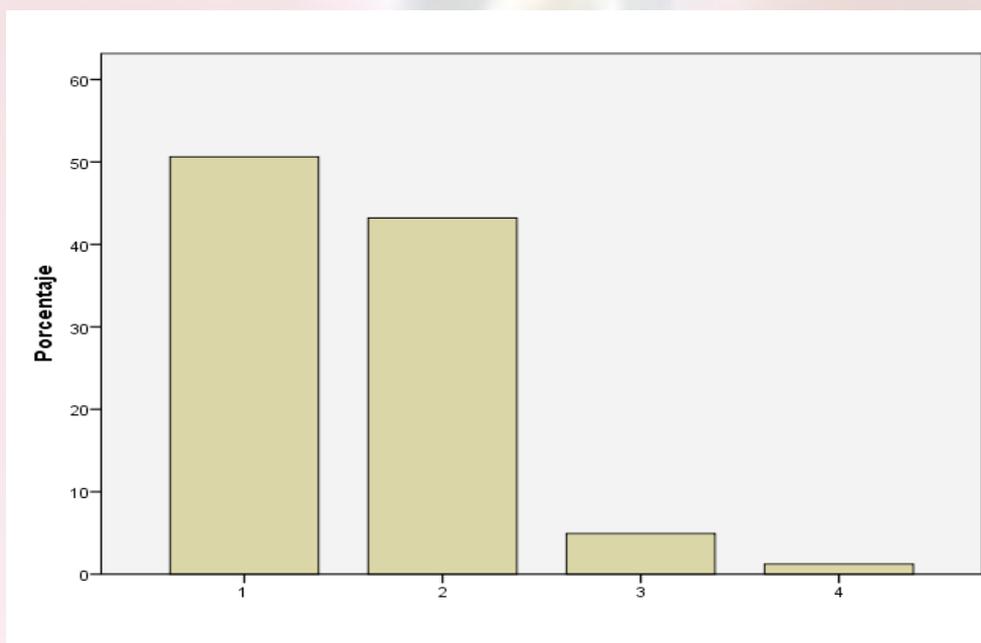
Consideramos número de toracotomías todas aquellas IQ que han sido necesarias para la resección de MP que se hayan encontrado en el período observado, ya sean por recidiva en distintos tiempos o por bilateralidad en el mismo tiempo.

**Tabla 39. Número de toracotomías**

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
<b>1</b>	<b>41</b>	<b>50,6</b>	<b>50,6</b>	<b>50,6</b>
2	35	43,2	43,2	93,8
3	4	4,9	4,9	98,8
4	1	1,2	1,2	100,0
Total	81	100,0	100,0	

En la mayoría de casos, 41 (50.6%) pacientes, sólo han requerido una IQ. Como valores intermedios, 35 (43.2%) pacientes que requirieron dos toracotomías. Y en casos extremos, 4 (4.9%) pacientes que requirieron tres toracotomías y 1 (1.2%) paciente, cuatro (*Gráfica 27*).

Gráfica 27. Número de toracotomías



### TIPOS DE IQ EN LAS TORACOTOMÍAS

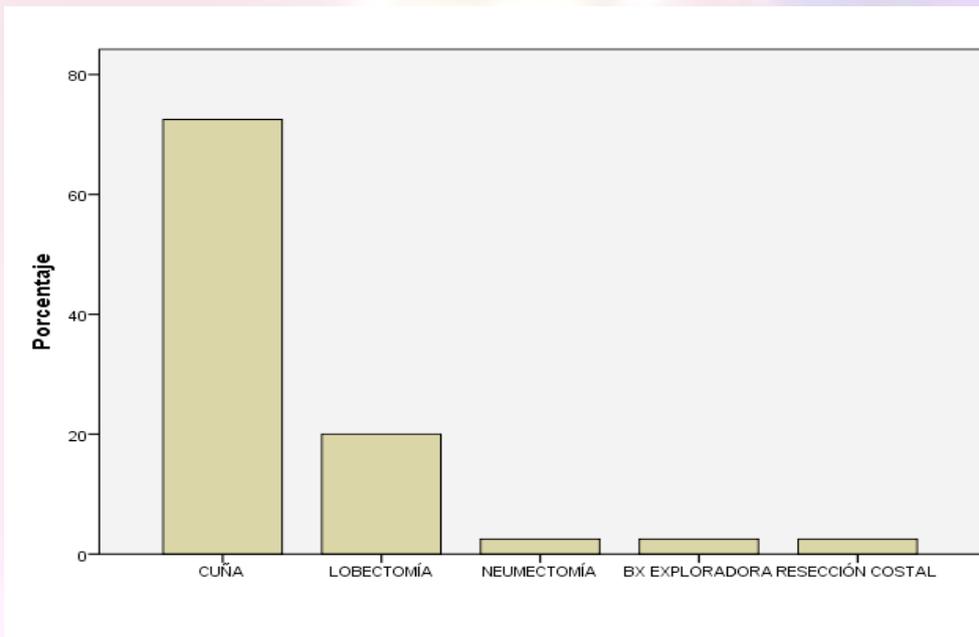
Primeramente mostramos los resultados obtenidos en los pacientes que requirieron una segunda toracotomía, ya sea por recidiva metastásica como por presencia de metástasis bilaterales (requiriendo de otra contralateral para la resección R0 de la enfermedad metastásica).

**Tabla 40. Tipo IQ MP (Segunda toracotomía)**

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
<b>CUÑA</b>	<b>29</b>	<b>35,8</b>	<b>72,5</b>	<b>72,5</b>
LOBECTOMÍA	8	9,9	20,0	92,5
NEUMECTOMÍA	1	1,2	2,5	95,0
BX EXPLORADORA	1	1,2	2,5	97,5
RESECCIÓN COSTAL	1	1,2	2,5	100,0
Total	40	49,4	100,0	
Perdidos Sistema	41	50,6		
Total	81	100,0		

De un total de 40 IQ de MP, 29 (72.5%) pacientes fueron intervenidos mediante segmentectomía atípica, también llamada cuña o wedge (*Tabla 40*). 8 (20%) pacientes, intervenidos mediante lobectomía. Y en casos extremos, 1 (2.5%) paciente intervenido mediante neumectomía (*Gráfica 28*).

**Gráfica 28. Tipo IQ MP**



En los casos que se requirió una tercera intervención quirúrgica mediante toracotomía por recidiva de la enfermedad encontramos 5 casos, 4 (80%) que se intervinieron mediante segmentectomía atípica vs. 1 (20%) caso, mediante segmentectomía típica.

Asimismo, en los que se requirió una cuarta toracotomía por recidiva de la enfermedad, sólo encontramos 1 (100%) caso, que se realizó mediante resección atípica en cuña.

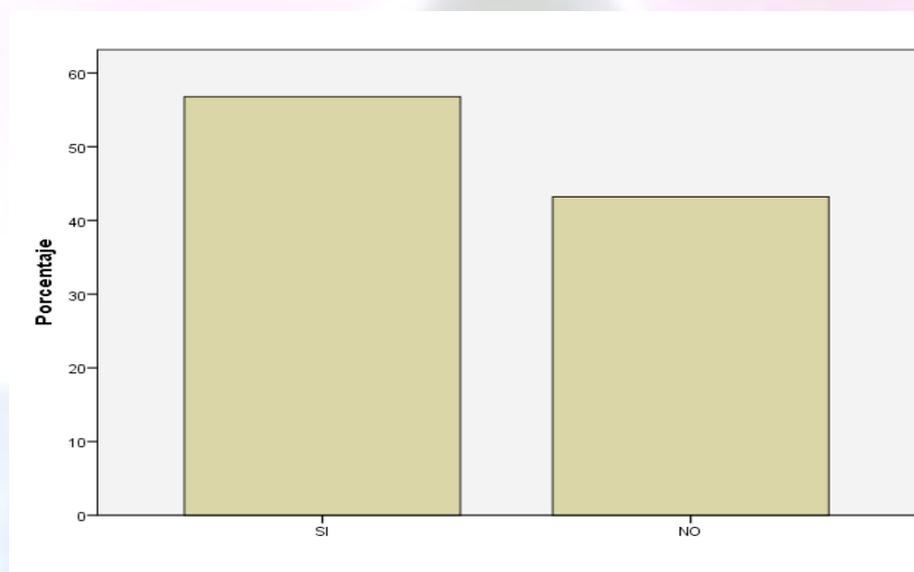
En conclusión, observamos que la mayoría de los casos que han requerido de posteriores intervenciones quirúrgicas, han sido extirpados mediante resección atípica en cuña, a excepción del primer grupo, en el que también se incluían las resecciones por bilateralidad, que se realizaron algunas mediante lobectomía y excepcionalmente, mediante neumectomía.

#### **4.2.2.6. CARACTERÍSTICAS DE LAS METÁSTASIS EXTRAPULMONARES**

Describiremos la presencia de metástasis extrapulmonares encontradas en el curso de la enfermedad. Así como de su localización, porcentaje y tiempo de aparición respecto a las metástasis pulmonares, objetivo de nuestro estudio.

En la mayoría de casos, 46 (56.8%) pacientes se encontró la presencia de metástasis extrapulmonares. 35 (43.2%) casos no presentaron metástasis extrapulmonares (*Gráfica 29*).

**Gráfica 29. Metástasis extrapulmonares**



A continuación concretaremos la localización de las metástasis extrapulmonares encontradas:

### **M1 HEPÁTICAS**

Observamos 30 (37%) casos con presencia de metástasis hepáticas mientras que en la mayoría, no encontramos la presencia de ellas, con 51 (63%) (Tabla 41).

**Tabla 41. Presencia de metástasis hepáticas**

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
SI	30	37,0	37,0	37,0
<b>NO</b>	<b>51</b>	<b>63,0</b>	<b>63,0</b>	<b>100,0</b>
Total	81	100,0	100,0	

Si dividimos la presencia de metástasis hepáticas según su aparición en el tiempo, podemos diferenciar dos grupos:

- las metástasis previas a la aparición de las MP (Tabla 42),
- las metástasis sincrónicas a las anteriores (Tabla 43) y,
- las metástasis metacrónicas (Tabla 44).

Esta clasificación se analizará como posible factor pronóstico más adelante.

**Tabla 42. Metástasis hepáticas previas**

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
SI	17	21,0	21,0	21,0
<b>NO</b>	<b>64</b>	<b>79,0</b>	<b>79,0</b>	<b>100,0</b>
Total	81	100,0	100,0	

**Tabla 43. Metástasis hepáticas sincrónicas**

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
SI	5	6,2	6,2	6,2
<b>NO</b>	<b>76</b>	<b>93,8</b>	<b>93,8</b>	<b>100,0</b>
Total	81	100,0	100,0	

**Tabla 44. Metástasis hepáticas metacrónicas**

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
SI	8	9,9	9,9	9,9
<b>NO</b>	<b>73</b>	<b>90,1</b>	<b>90,1</b>	<b>100,0</b>
Total	81	100,0	100,0	

De los 30 casos de metástasis hepáticas, 17 (21%) casos corresponden a metástasis de aparición previa a las pulmonares, 5 (6.2%), a metástasis sincrónicas y 8 (9.9%) a metacrónicas.

### **M1 CEREBRALES, DE OVARIO Y OTRAS**

Observamos 15 (18.5%) casos con la aparición de metástasis cerebrales en el curso de la enfermedad, 7 (8.6%) óseas, 5 (6.2%) de glándula suprarrenal, 2 (2.5%) de ovario, y otro caso (1.2%) excepcional, de conducto espermático y teste.

Hay que tener en cuenta que los porcentajes son reflejados respecto al total de casos observados n=81, de cada uno de los tipos de metástasis.

#### 4.2.2.7. BASE DE DATOS DE ONCOLOGÍA MÉDICA

En esta ampliación del estudio, se decidió la incorporación de datos de la base de Oncología Médica que no se habían revisado en el estudio preliminar, para un mejor análisis de sus posibles factores pronóstico.

#### MARCADORES TUMORALES

Con excepción del CEA, como biomarcador tumoral ya analizado anteriormente, describiremos los resultados obtenidos con los marcadores siguientes: KRAS, EGFR, BRAF e inestabilidad de microsatélites (MSI) (*Tabla 45-48*).

##### 1. Tabla 45. KRAS

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
<b>WILD TYPE (NO MUTADO)</b>	<b>17</b>	<b>21,0</b>	<b>58,6</b>	<b>58,6</b>
MUTADO	12	14,8	41,4	100,0
Total	29	35,8	100,0	
Perdidos Sistema	52	64,2		
Total	81	100,0		

Encontramos 17 (58.6%) casos con KRAS no mutado vs. 12 (41.4%) casos, de tipo mutado.

2. Tabla 46. EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor)

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
	POSITIVO	4	4,9	21,1	21,1
	<b>NEGATIVO</b>	<b>15</b>	<b>18,5</b>	<b>78,9</b>	<b>100,0</b>
	Total	19	23,5	100,0	
Perdidos	Sistema	62	76,5		
Total		81	100,0		

Observamos 15 (78.9%) casos con EGFR negativo frente a 4 (21.1%) casos, positivo.

3. Tabla 47. BRAF (B-Raf proto-oncogene, serine/threonine kinase)

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
	<b>NO MUTADO</b>	<b>17</b>	<b>21,0</b>	<b>100,0</b>	<b>100,0</b>
Perdidos	Sistema	64	79,0		
Total		81	100,0		

Observamos 17 casos con análisis de dicho marcador como no mutados, por lo que no se pudo incluir dicho marcador para su análisis como factor pronóstico.

4. Tabla 48. MSI (Inestabilidad de Microsatélites)

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
	<b>ESTABLE</b>	<b>17</b>	<b>21,0</b>	<b>100,0</b>	<b>100,0</b>
Perdidos	Sistema	64	79,0		
Total		81	100,0		

Al igual que con el anterior marcador, observamos 17 casos en el que se obtuvo estabilidad de microsatélites, por lo que tampoco pudo ser incluido dicho marcador para su análisis como factor pronóstico.

### **TRATAMIENTO ONCOLÓGICO**

Observamos que en la mayoría de casos se tuvo que incluir tratamiento oncológico como parte del tratamiento multidisciplinar de la enfermedad metastásica, impartándose en 45 (55.6%) casos.

**Tabla 49. Tratamiento Oncológico**

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
<b>SI</b>	<b>45</b>	<b>55,6</b>	<b>55,6</b>	<b>55,6</b>
NO	36	44,4	44,4	100,0
Total	81	100,0	100,0	

Si desglosamos dicho tratamiento oncológico en las diferentes modalidades empleadas, encontramos:

#### **1. Tratamiento quimioterápico:**

##### **a. Neoadyuvante**

Entendiendo quimioterapia neoadyuvante a la que se emplea previamente a la intervención quirúrgica de las metástasis pulmonares.

**Tabla 50. Quimioterapia Neoadyuvante**

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
SI	15	18,5	18,5	18,5
<b>NO</b>	<b>66</b>	<b>81,5</b>	<b>81,5</b>	<b>100,0</b>
Total	81	100,0	100,0	

**b. Quimioterapia Adyuvante**

Entendiendo quimioterapia adyuvante a la que se emplea posteriormente a la intervención quirúrgica de las metástasis pulmonares.

**Tabla 51. Quimioterapia Adyuvante**

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
SÍ	33	40,7	41,3	41,3
<b>NO</b>	<b>47</b>	<b>58,0</b>	<b>58,8</b>	<b>100,0</b>
Total	80	98,8	100,0	
Perdidos	0	1	1,2	
Total	81	100,0		

**2. Tratamiento radioterápico**

Incluyendo los datos de los pacientes que se sometieron a tratamiento radioterápico por su enfermedad pulmonar metastásica y excluyendo, por recidiva de la misma y del tumor primario.

**Tabla 52. Radioterapia**

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
SI	2	2,5	2,5	2,5
<b>NO</b>	<b>79</b>	<b>97,5</b>	<b>97,5</b>	<b>100,0</b>
Total	81	100,0	100,0	

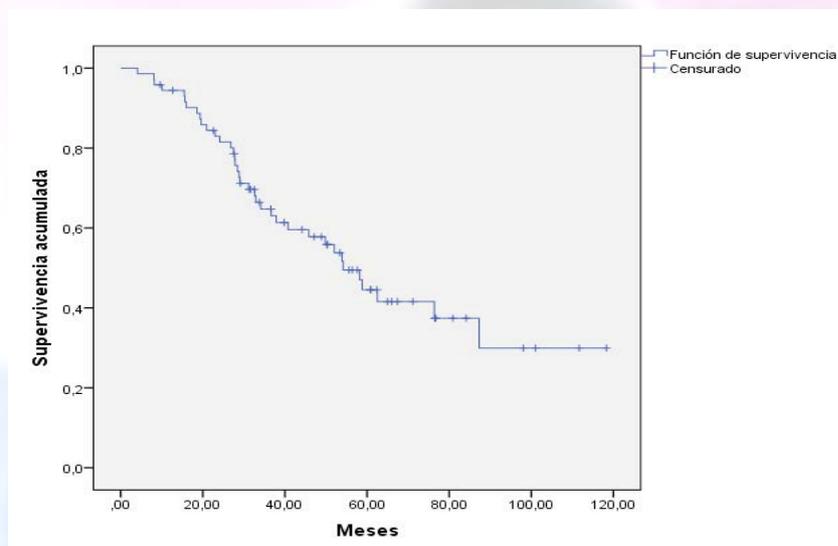
Así, de los 45 (55.6%) casos a los que se trató con tratamiento oncológico, 15 (18.5%) fueron con quimioterapia pseudo-neoadyuvante, 33 (41.3%) con quimioterapia pseudo-coadyuvante y sólo 2 (2.5%) con radioterapia.

#### 4.2.2 SUPERVIVENCIA

##### SUPERVIVENCIA GLOBAL

La SG media fue de 64,95 meses con una desviación DS de 5,64 meses (53,89-76,01). (Gráfica 30)

**Gráfica 30. Curva de supervivencia global**



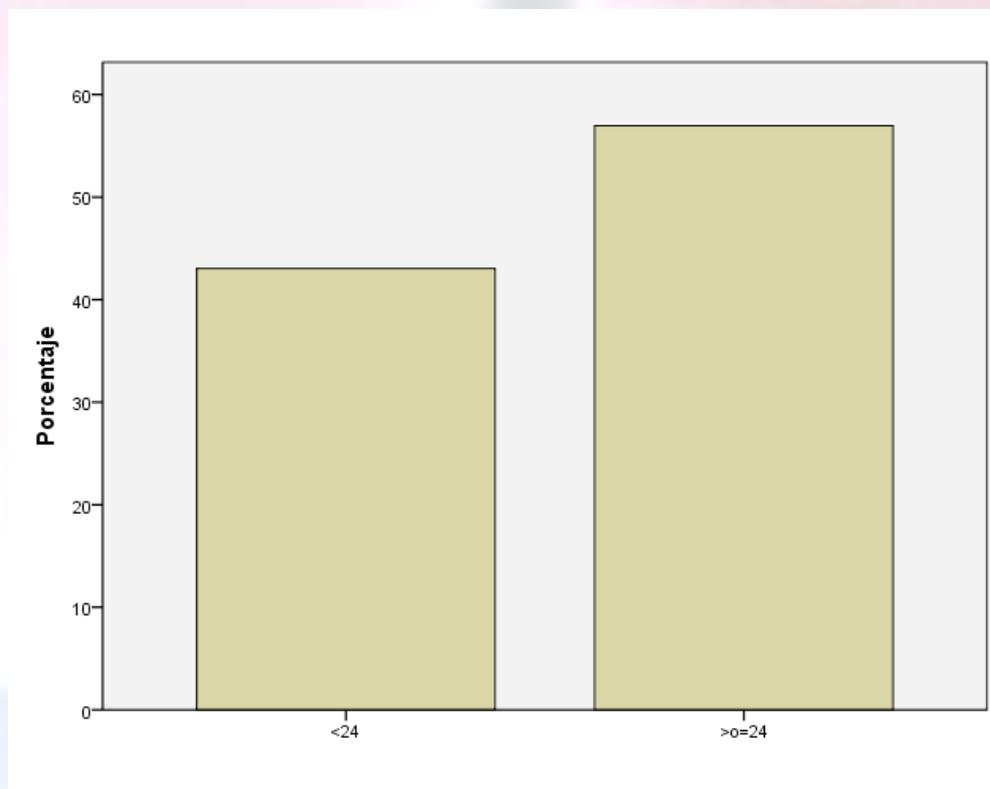
Si desglosamos la supervivencia global al año y a los cinco años (Supervivencia global actuarial al año y a los cinco años), obtenemos una probabilidad de sobrevivir del 94.4% frente al 44.5%.

### **INTERVALO LIBRE DE ENFERMEDAD**

La media del ILE, calculado desde la fecha de IQ del tumor primario hasta la fecha de IQ de las metástasis pulmonares, fue de 34,15 meses con una DS de 30,43 meses (3,72-64,58).

Si tomamos como punto de corte los dos años, en 34 (43%) casos fue menos de 24 meses mientras que en 45 (57%), fue mayor (*Gráfica 31*).

**Gráfica 31. ILE con corte a los 2 años**



### **SUPERVIVENCIA SEGÚN GRUPOS IRLM**

Según el IRLM, se establece la división en cuatro grupos según la presencia de varios factores de riesgo.

Se tiene en cuenta la resecabilidad de la metástasis, ILE y el número de metástasis.

GRUPO I: Resecable, ausencia de factores de riesgo.

GRUPO II: Resecable, un solo factor de riesgo.

GRUPO III: Resecable, dos factores de riesgo.

GRUPO IV: Irresecable.

Consideramos el punto de corte del ILE en 36 meses y dividimos el número de metástasis, en si su presencia fue única o múltiple.

La media de supervivencia global en el Grupo I fue de 70,51 meses (55.06-85.96). En el Grupo II, de 69.86 (54.83-84.89). Y en el Grupo III, de 37.31 (28.54-46.07).

No pudimos obtener valores para el grupo IV (Irresecable), debido a que en nuestra serie sólo se recogieron los datos de los pacientes que se sometieron a IQ de sus metástasis pulmonares.

<b>ANÁLISIS DE LA SUPERVIVENCIA SEGÚN FACTORES PRONÓSTICO</b>
---

Se analizó el valor de los diferentes factores pronóstico recogidos anteriormente, respecto a su influencia con la SG (*Tabla 53*).

**Tabla 53. Resultados: Análisis univariante**

<b>EDAD</b>	<b>&lt;70 años</b>	48	62,84	52,07-73,61	0.537
	<b>≥70 años</b>	24	59,57	41,86-77,27	
<b>SEXO</b>	<b>Hombre</b>	43	62,28	49,58-74,98	0.936
	<b>Mujer</b>	29	66,37	48,75-83,99	
<b>LOCALIZ PRIMARIO</b>	<b>Colon</b>	18	56,92	38,60-75,23	0.472
	<b>Recto-sigma</b>	53	69,38	56,08-82,68	
<b>pN PRIMARIO</b>	<b>N0</b>	31	81,30	64,10-98,50	0.010
	<b>N1-N2</b>	37	43,76	33,20-54,32	
<b>ESTADÍO</b>	<b>I</b>	6	63,92	50,90-76,94	0.020
	<b>II</b>	21	73,21	59,32-87,11	
	<b>III</b>	36	45,94	33,05-58,83	
	<b>IV</b>	12	55,62	29,86-81,38	
<b>CEA</b>	<b>&lt;5</b>	42	65,17	51,00-79,34	0.853
	<b>≥5</b>	23	68,42	50,50-86,34	
<b>COMORB RESPIR (EPOC)</b>	<b>SI</b>	17	58,28	42,78-73,78	0.607
	<b>NO</b>	55	69,75	56,72-82,78	
<b>ILE</b>	<b>&lt;24 meses</b>	34	52,94	37,92-67,96	0.039
	<b>&gt;o=24 meses</b>	45	66,47	55,66-77,29	
<b>Nº M1 PULMON</b>	<b>&lt;3</b>	55	72,20	59,13-85,27	0.010
	<b>&gt;o=3</b>	16	38,90	30,06-47,74	
<b>TAMAÑO M1 MAYOR</b>	<b>&lt;4</b>	64	64,15	52,47-75,83	0.167
	<b>&gt;o=4</b>	7	85,29	67,99-102,58	
<b>BILATERALIDAD</b>	<b>SI</b>	15	38,00	29,61-46,38	0.012
	<b>NO</b>	57	71,05	58,34-83,75	

**Factores Pronóstico de las MPCCR**

<b>BILOBULARIDAD</b>	<b>SI</b>	<b>22</b>	<b>38,82</b>	<b>30,30-47,33</b>	<b>0.010</b>
	<b>NO</b>	<b>50</b>	<b>72,73</b>	<b>59,52-85,96</b>	
<b>TIPO DE IQ M1</b>	<b>RESECC&lt;</b>	49	56,96	43,98-69,95	0.100
	<b>RESECC&gt;</b>	23	74,23	56,11-92,36	
<b>Nº TORACOT</b>	<b>1</b>	37	65,20	51,59-78,81	0.614
	<b>&gt;o=2</b>	35	62,87	46,72-79,03	
<b>M1 EXTRAPULM</b>	<b>SI</b>	41	56,48	42,51-70,44	0.075
	<b>NO</b>	31	69,44	56,89-81,99	
<b>M1 HEPÁTICAS</b>	<b>SI</b>	27	62,39	44,89-79,89	0.867
	<b>NO</b>	45	64,08	51,29-76,87	
<b>HEPÁTICAS PREVIAS</b>	<b>SI</b>	15	70,69	46,99-94,37	0.663
	<b>NO</b>	57	62,27	51,05-73,49	
<b>HEPÁTICAS SINCR</b>	<b>SI</b>	5	38,45	20,79-56,10	0.159
	<b>NO</b>	67	66,89	55,29-78,48	
<b>HEPÁTICAS METACR</b>	<b>SI</b>	9	78,94	51,00-106,88	0.346
	<b>NO</b>	63	62,75	51,04-74,47	
<b>CEREBRO</b>	<b>SI</b>	<b>12</b>	<b>34,97</b>	<b>21,52-48,43</b>	<b>0.022</b>
	<b>NO</b>	<b>60</b>	<b>69,15</b>	<b>57,25-81,04</b>	
<b>OVARIO</b>	<b>SI</b>	<b>2</b>	<b>19,31</b>	<b>12,09-26,54</b>	<b>0.001</b>
	<b>NO</b>	<b>70</b>	<b>66,31</b>	<b>55,09-77,53</b>	
<b>SUPRARENAL</b>	<b>SI</b>	5	41,99	23,89-60,08	0.289
	<b>NO</b>	67	66,65	55,04-78,27	
<b>ÓSEAS</b>	<b>SI</b>	7	33,31	16,46-50,15	0.066
	<b>NO</b>	65	67,25	55,74-78,76	
<b>MARCADORES TUM KRAS</b>	<b>NO MUTADO</b>	17	46,78	33,32-60,24	0.944
	<b>MUTADO</b>	12	42,78	30,57-54,98	
<b>EGFR</b>	<b>POSITIVO</b>	3	37,31	26,68-47,94	0.836
	<b>NEGATIVO</b>	15	56,80	35,87-77,74	
<b>TRAT ONCOLÓGICO</b>	<b>SI</b>	42	64,69	50,43-78,96	0.592
	<b>NO</b>	30	64,96	49,69-80,23	
<b>QT NEOADYUVANTE</b>	<b>SI</b>	14	36,25	27,38-45,12	0.064
	<b>NO</b>	58	68,45	56,38-80,53	
<b>QT ADYUVANTE</b>	<b>SI</b>	31	68,82	52,67-84,97	0.892
	<b>NO</b>	40	61,96	48,38-75,54	
<b>GRUPOS IRLM</b>	<b>I</b>	<b>16</b>	<b>70,51</b>	<b>55,06-85,96</b>	<b>0.022</b>
	<b>II</b>	<b>37</b>	<b>69,86</b>	<b>54,83-84,89</b>	
	<b>III</b>	<b>18</b>	<b>37,31</b>	<b>28,54-46,07</b>	

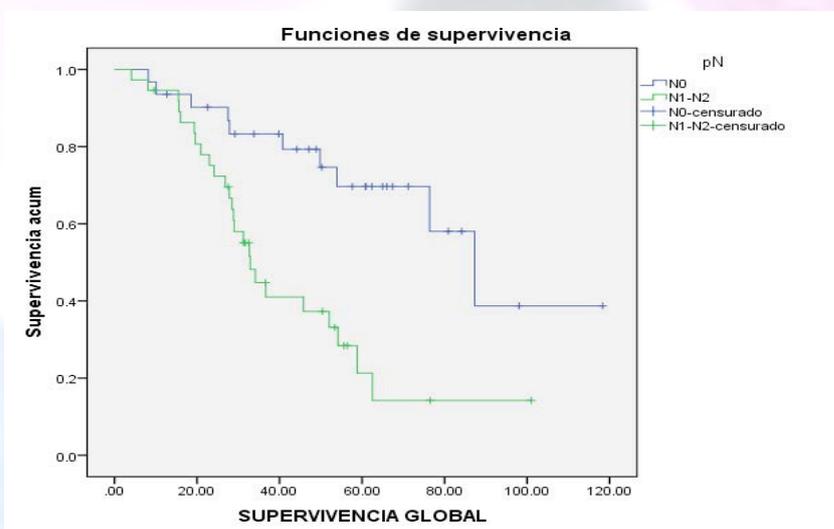
## ANÁLISIS UNIVARIANTE

16 potenciales factores pronóstico de la SG se añadieron a los 13 del estudio pre-eliminar, dejando un total de 29 factores que se sometieron a estudio mediante el test de Mantel-Cox (Log-rank).

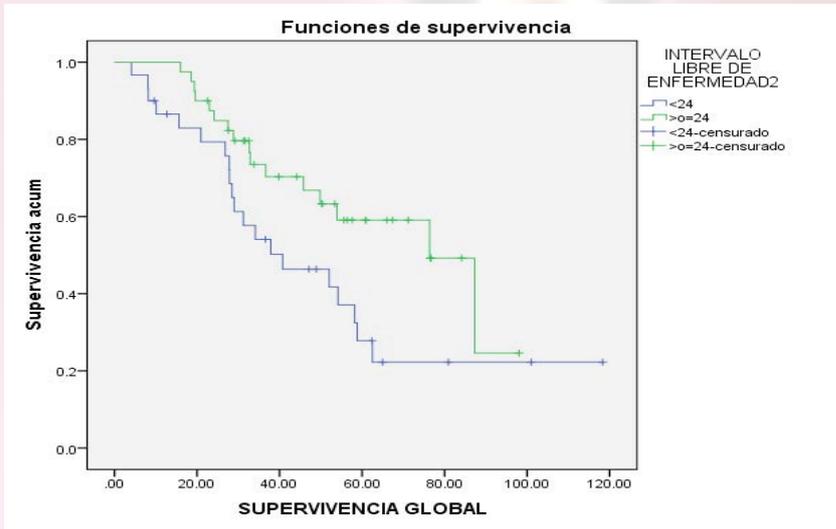
Se observaron las variables estadísticamente significativas, pN y estadio del tumor primario ( $p=0.001/0.020$ ), ILE ( $p=0.039$ ), número de metástasis superior a 3 ( $p=0.010$ ), bilateralidad ( $p=0.012$ ), bilobularidad ( $p=0.010$ ) de las MP, metástasis cerebro ( $p=0.022$ ), ovario ( $p=0.001$ ) y grupos IRLM ( $p=0.022$ ) (Gráficas 32-38).

Se observaron tendencias en las variables, metástasis extrapulmonares ( $p=0.075$ ), óseas ( $p=0.066$ ), quimioterapia neoadyuvante ( $p=0.064$ ) y tipo de intervención quirúrgica de las MP ( $p=0.100$ ).

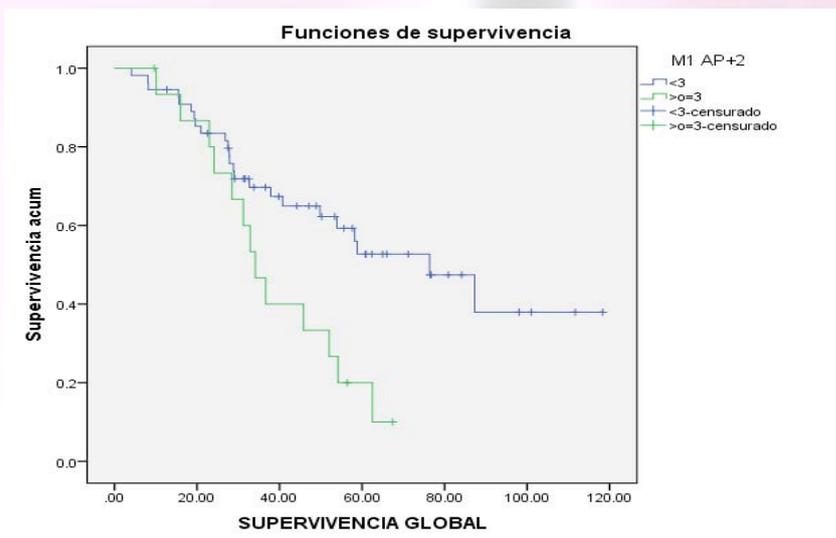
**Gráfica 32. Análisis Univariante: pN tumor primario**



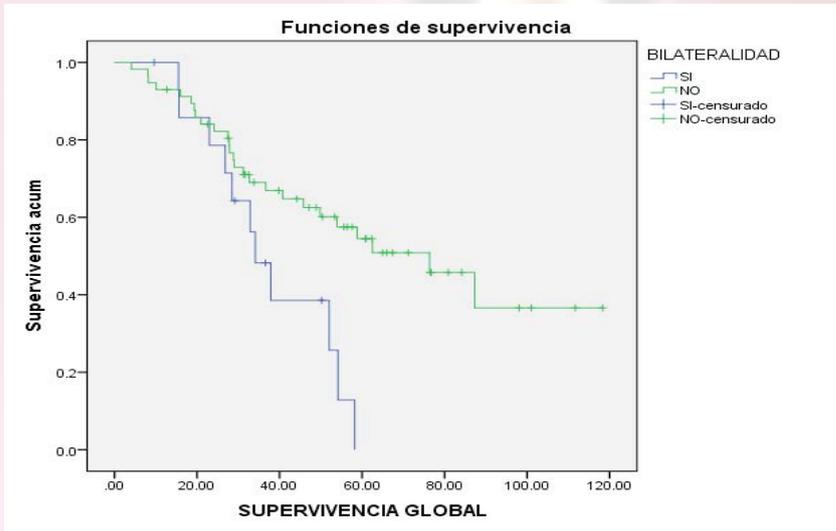
Gráfica 33. Análisis Univariante: ILE



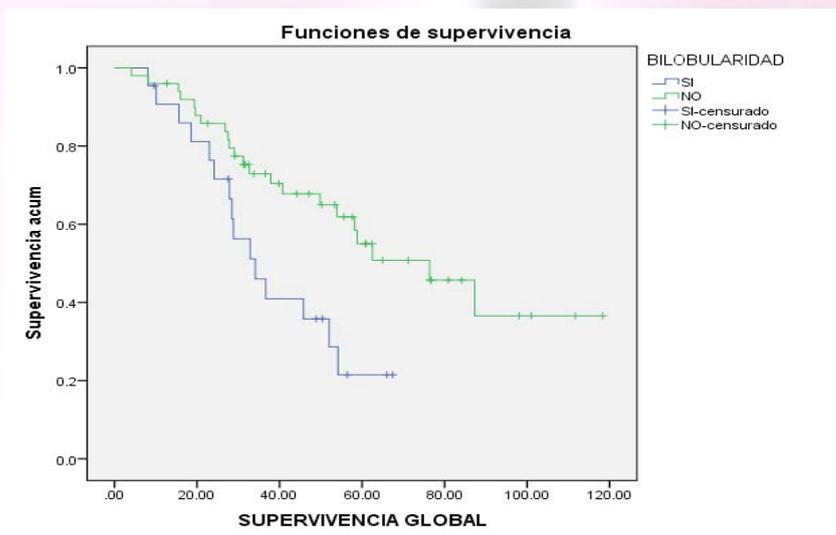
Gráfica 34. Análisis Univariante: Número de metástasis pulmonar >3



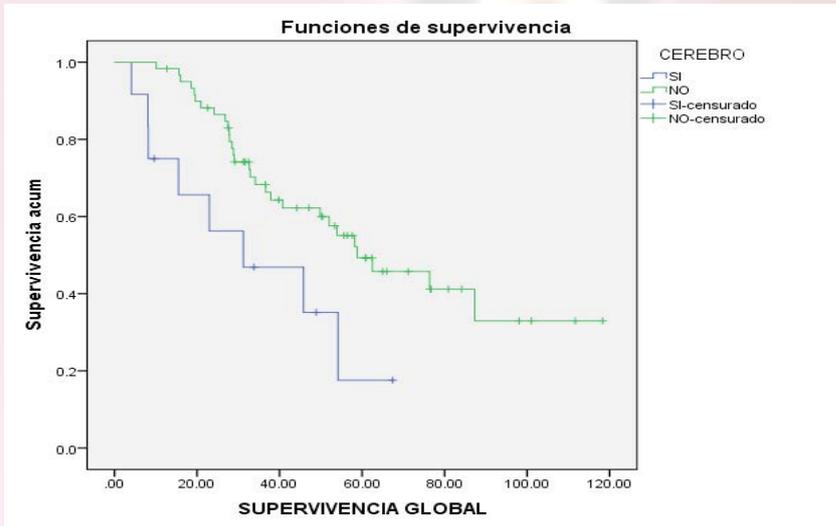
Gráfica 35. Análisis Univariante: Bilateralidad



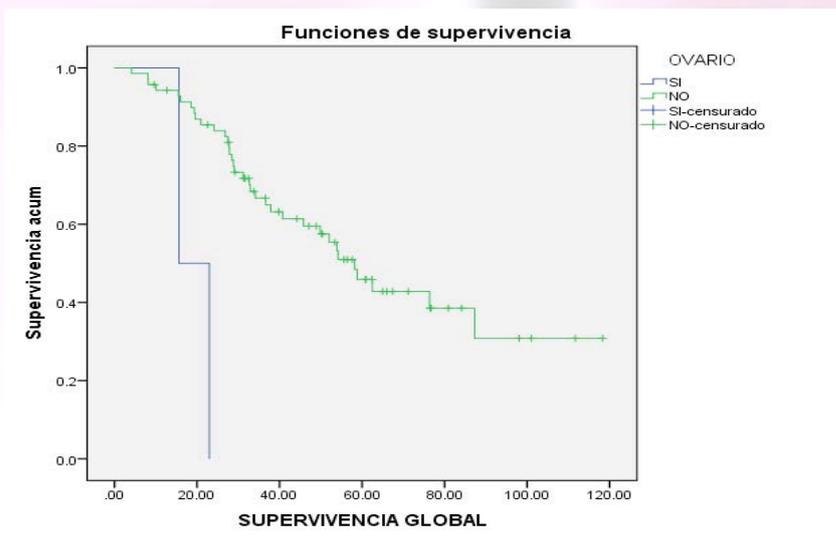
Gráfica 36. Análisis Univariante: Bilobularidad



**Gráfica 37. Análisis Univariante: Metástasis cerebro**



**Gráfica 38. Análisis Univariante: Metástasis ovario**



### **ANÁLISIS MULTIVARIANTE**

De las 9 variables que resultaron estadísticamente significativas por el análisis univariante, 8 se sometieron a estudio mediante Regresión de Cox (método por pasos hacia adelante). Se excluyó la variable Grupos IRLM, dado su baja significancia clínica en la práctica médica habitual.

Se observó estadísticamente significativas las variables pN del tumor primario ( $p=0.003$ ) y las metástasis de ovario ( $p=0.030$ ).

*pN  $p=0.003$  OR=3,19 IC 95(1,50-6,81); Ovario  $p=0.030$  IC 95(1,18-25,44).*

## **DISCUSIÓN**

## **5. Discusión**

El cáncer colorrectal es una de las neoplasias más frecuentes en los países desarrollados. Aproximadamente el 10% de los pacientes con dicho diagnóstico desarrollan metástasis pulmonares, si bien sólo el 2-4% de ellos tienen metástasis pulmonares como única localización de recidiva<sup>18</sup>.

Durante los últimos 30 años se han publicado varias series retrospectivas de pacientes con metástasis pulmonares de cáncer colorrectal. Las supervivencias globales a los 5 años descritas oscilan entre el 21 y el 56%<sup>18-21</sup>, probablemente debido a la heterogeneidad de los criterios de selección y a la variabilidad en el tratamiento multimodal realizado.

A diferencia de lo que ocurre en las metástasis hepáticas del cáncer colorrectal<sup>18</sup>, no hay aún unos factores pronósticos universalmente aceptados, debido a la discordancia en los resultados de las distintas publicaciones.

En este trabajo, hemos intentado valorar los diferentes factores pronóstico en función de la supervivencia, para distinguir cuáles nos pueden servir de ayuda de cara a la previsión de la progresión de la enfermedad y así poder focalizar mejor las estrategias terapéuticas en dichos pacientes. Y así, lo basamos en los dos artículos aceptados para la presentación en formato de compendio de publicaciones.

*J. Belda Sanchis, N. Prenafeta Claramunt, S. Martínez Somolinos, S. Figueroa Almánzar. Cirugía de las metástasis pulmonares<sup>22</sup> (Arch Bronconeumol. Mayo 2011;47(Supl 3):5-8)*, describimos generalidades de la cirugía de las metástasis pulmonares, que fueron explicadas en el apartado introducción de esta tesis así como los aspectos relacionados con los límites oncológicos y funcionales de su cirugía de resección, estudio preoperatorio y seguimiento postoperatorio de los pacientes, vías de abordaje y técnicas de resección quirúrgica.

*Prenafeta Claramunt N, Raventós VA, Sebastián GG, Téllez EM, Sanchis JB. Prognostic factors of colorectal cancer lung metastasis<sup>23</sup> (Cir Esp. 2012 Mar;90(3):169-75. doi: 10.1016/j.ciresp.2011.11.003. Epub 2012, Feb 16)*, dónde publicamos nuestros hallazgos y discusión del estudio pre-eliminar, en el que se basará esta discusión junto con los datos del estudio ampliado.

*Claramunt NP, Raventós VA, Sebastián GG, Téllez EM, Sanchis JB. (2012) Surgery of Pulmonary Metastases: Series of 85 Patients<sup>24</sup> (Cell Dev Biol 1:107. doi:10.4172/2168-9296.1000107. Publ: 2012, Sep 05)*, comentamos la parte descriptiva del estudio pre-eliminar que conformará parte de nuestra tesis, como artículo publicado en su anexo.

La resección quirúrgica de metástasis pulmonares se considera un procedimiento estándar con una morbilidad y mortalidad (0.5%-1.5%) relativamente bajas<sup>8</sup>, generalmente relacionadas con la cantidad de parénquima resecado. El IRLM (International Registry of Lung Metastases)<sup>10</sup> recogió los datos de 5206 pacientes intervenidos quirúrgicamente durante 40 años y estableció 4 grupos con diferente supervivencia (*grupos que se han comentado en la introducción*) en función de la calidad de resección, el ILE y

el número de metástasis. El principal inconveniente de este estudio es que no analizaba la influencia de factores pronósticos propios de cada tumor.

En nuestra serie pre-eliminar obtuvimos una mediana de supervivencia global de 31,23 meses, en el rango medio de lo descrito en las series publicadas (19-41 meses)<sup>19-21,25</sup> y una supervivencia media de 36,64 meses frente a 64,95 meses, en el estudio ampliado, diferencia atribuible por la inclusión de nuevos pacientes de diferente hospital con estadios inferiores del cáncer primario en su momento diagnóstico y probablemente, con mejores factores pronóstico.

Como hallazgo de mayor relevancia, observamos que la *bilobularidad* de las metástasis pulmonares es el principal factor pronóstico ( $p < 0.001$ ) y el único con significación estadística en el análisis multivariante. Este dato no concuerda con otros estudios, dado que no se incluía en su análisis.

Sin embargo, en el estudio ampliado, aunque se encuentra significativo ( $p = 0.010$ ) en el análisis univariante, no toma protagonismo frente las variables, pN del tumor primario y metástasis extrapulmonares de ovario, en el análisis multivariante. Quizás por la inclusión de nuevos pacientes aumentando su número en nuestra serie y por la inclusión en el análisis multivariante de 16 nuevos factores pronóstico, como las metástasis de ovario, que no se incluían en el estudio previo.

Asimismo, los factores *bilateralidad* ( $p = 0.001/0.012$ ) y *número de metástasis pulmonares mayor a 3* ( $p = 0.051/0.010$ ), también resultaron de especial

relevancia, siendo de significación estadística en el análisis univariante y no en el multivariante. De hecho, la unilateralidad fue confirmada como factor de buen pronóstico en los estudios de *Chen et al*<sup>26</sup> e *Inoue et al*<sup>25</sup>.

El *número de metástasis pulmonares* es uno de los factores pronósticos que conllevan más controversia. La mayoría de los estudios han determinado supervivencias con tendencias más favorables en pacientes con metástasis pulmonares reseçadas solitarias<sup>18</sup>, aunque rara vez se ha publicado como factor pronóstico independiente.

Algo parecido ocurre con el *ILE*, que sólo en alguno de los estudios se consiguió relacionar con la supervivencia en el análisis multivariante<sup>20</sup>. En nuestra serie pre-eliminar no encontramos ninguna relación significativa entre esta variable y la supervivencia global, como ocurre en el estudio de *Pfannschmidt et al*<sup>12</sup>, aunque afirman que parece lógico pensar que los pacientes con metástasis pulmonares solitarias se beneficien de su resección más que aquéllos con metástasis múltiples<sup>27</sup>. Incluso con la división en grupos pronóstico según IRLM, que incluye ambas variables, se ha podido discriminar una evolución diferente en nuestros pacientes.

No obstante, incrementando el número de pacientes de la serie, encontramos diferencias estadísticamente significativas en la variable ILE ( $p=0.039$ ) y en los grupos IRLM ( $p=0.022$ ). Por ello, creemos que aunque su uso generalizado como factor pronóstico fue cuestionado, actualmente, se debería considerar para la valoración de riesgo en pacientes con metástasis pulmonares de cáncer colorrectal.

El *tamaño de la metástasis pulmonar mayor*, que ha sido uno de los factores de mayor relevancia pronóstica en otras series, no resultó estadísticamente significativo en el análisis univariante ( $p=0.195/0.167$ ) pero sí se observó una tendencia a mayor supervivencia de los pacientes con tamaño inferior a 4cm. Dato que concuerda con el estudio realizado de *Muñoz Llarena A et al*<sup>18</sup>, en el que sí se objetivaba significación estadística del mismo.

Un mayor volumen de enfermedad visible suele indicar una mayor probabilidad de presencia de enfermedad indetectable. De hecho, el tamaño tumoral se considera factor pronóstico en la gran mayoría de las neoplasias malignas y se admite como uno de los factores pronósticos en metástasis hepáticas intervenidas quirúrgicamente de cáncer colorrectal<sup>7</sup>.

El tamaño se ha relacionado con la supervivencia en otras 2 series recientes, con límites de 2,8 cm<sup>28</sup> y 3,75 cm<sup>29</sup>, razón por la cuál, elegimos crear el punto de corte de la variable en 4 cm. Una posible explicación para que no se haya encontrado esta asociación en publicaciones anteriores, puede relacionarse con la ampliación de los criterios de selección con el consiguiente aumento del número de pacientes operados con metástasis de mayor tamaño en el tiempo.

Los títulos de *CEA* por encima del límite normal (5 U/ml) no resultaron factor de mal pronóstico en nuestra serie ( $p=0.819/0.853$ ). Aunque en otras series<sup>18,20-21</sup>, éste sí ha sido considerado como tal.

Habitualmente, el valor sérico del *CEA* se considera un indicador del volumen tumoral en cáncer colorrectal, aunque no todos los tumores lo expresan; dato por el cual se podría explicar la diferencia con nuestra serie de n pequeña

(n=30/81). Descrito inicialmente por *McAffee et al.*<sup>30</sup>, es la variable que más se ha relacionado con la supervivencia de los pacientes con metástasis pulmonares resecaadas<sup>31,19-21,28,16</sup> de cáncer colorrectal.

Evaluamos también la *localización del tumor primario* y el *tipo de intervención quirúrgica* de las MP, no observándose diferencias significativamente estadísticas ( $p=0.633/0.100$ ,  $p=0.226/0.472$ ) en relación con la supervivencia global.

A la hora de elegir la vía de abordaje debe cumplir tres requisitos: en primer lugar, debe ser lo menos agresiva posible y en segundo lugar, debe permitir la exéresis de todas las metástasis<sup>8</sup>. En nuestra serie, se utilizó la toracotomía posterolateral como vía de elección, siendo única en las metástasis unilaterales y secuencial, en las bilaterales. Otros estudios<sup>32</sup> consideran como de elección, la esternotomía media en presencia de metástasis bilaterales, y la toracotomía posterolateral para las de localización unilateral.

Sigue estando en debate el papel de la videotoracoscopia<sup>8-9</sup> en el tratamiento de las metástasis unilaterales. Muchos de los trabajos que lo desaconsejan se realizaron con TC de temprana generación. Merece destacar el estudio de *McComarck et al.*<sup>16</sup>, en el que se detecta un 56% de metástasis no diagnosticadas previamente. Creemos que estos criterios deberían revisarse tras la aparición de la TC de nueva generación, sobretudo la TC helicoidal<sup>9,26</sup> de corte fino que permite caracterizar mejor la presencia y localización de las lesiones.

Así, el principal punto de discusión sobre la vía de abordaje de las MP radica en la necesidad de *palpación del pulmón* conllevando al uso de *cirugía abierta*. A priori, parece haber argumentos a favor de la palpación meticulosa del pulmón basados en la *resección completa* como factor pronóstico de supervivencia relevante; un abordaje abierto permite la identificación y resección de hasta un 20% de nódulos ocultos radiológicamente permitiendo, por tanto, una resección más completa; dado que el abordaje abierto ofrece una resección más completa, ofrece una mayor oportunidad de supervivencia a largo plazo y, por tanto, es el método de elección<sup>33</sup>. Sin embargo, la definición de *resección incompleta* no puede equipararse a la *no resección de enfermedad radiológicamente indetectable* (y por tanto, no extirpada en cirugía videotoracoscópica), como tampoco hay una clara evidencia que la persistencia de enfermedad oculta radiológicamente no extirpada confiera una peor supervivencia. Numerosos trabajos demuestran que las metastasectomías repetidas proporcionan tasas de supervivencia similares a las de la primera metastasectomía<sup>34</sup>.

Los trabajos de *Mutsaerts*<sup>35</sup> y *Nakajima*<sup>36</sup> demostraron que no había diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia de los enfermos con metástasis única tratados mediante toracotomía vs. videotoracoscopia. Basándose en dichos resultados, *Ketchedjian*<sup>37</sup> propone criterios para la selección de pacientes candidatos a resección por cirugía videotoracoscópica: enfermedad primaria controlada o controlable, estudio preoperatorio con TC helicoidal de corte fino, operabilidad aceptable del paciente tolerando la resección pulmonar, nódulos localizados en el tercio externo del parénquima pulmonar (periféricos) restringiendo su número a 1-2 y posibilidad de resección

de todas las lesiones por cirugía videotorascópica.

Otra cuestión debatida es la indicación de cirugía de las metástasis pulmonares en pacientes con afectación *hepática previa o sincrónica resecable*. Aunque algunos autores han encontrado que el antecedente de metástasis hepáticas resecadas es un factor de mal pronóstico<sup>38</sup>, los trabajos que han analizado específicamente dicha cuestión concluyen que no deben considerarse una contraindicación para la realización de cirugía pulmonar<sup>18-19,31</sup>.

En nuestros pacientes, aunque la presencia de metástasis hepáticas se asoció a una supervivencia media inferior, no resultó ser un factor pronóstico estadísticamente significativo ( $p=0.822/0.861$ ). Consideramos, entonces, que no debe contraindicarse la resección pulmonar por presentar el antecedente de metástasis hepáticas previas resecadas ( $p=0.0663$ ) o sincrónicas ( $p=0.159$ ) susceptibles de resección.

## **CONCLUSIONES**

## **6. CONCLUSIONES**

1.- Las MPCCR son las más frecuentemente indicadas para cirugía resectiva, con criterios de radicalidad quirúrgica.

2.- En el estudio univariante, pN (adenopatías AP+) y estadío del tumor primario ( $p=0.001/0.020$ ), ILE ( $p=0.039$ ), número de metástasis superior a 3 ( $p=0.010$ ), bilateralidad ( $p=0.012$ ), bilobularidad ( $p=0.010$ ) de las MP, metástasis cerebro ( $p=0.022$ ), ovario ( $p=0.001$ ) y grupos IRLM ( $p=0.022$ ) se mostraron como factores pronósticos de supervivencia. En el estudio multivariante, tan sólo dos variables resultaron como factores independientes de supervivencia, el pN del tumor primario y las metástasis extrapulmonares de ovario.

3.- Si bien, estos factores condicionan la supervivencia de los pacientes afectos de MPCCR, la resecabilidad de las mismas sólo debe depender de factores que impidan su resecabilidad (operabilidad) como son el estado general, el volumen funcional pulmonar residual, etc... Creemos que, mientras no se establezcan unos criterios universalmente aceptados que permitan seleccionar a pacientes sin posibilidades de supervivencia a largo plazo con cirugía, estas variables no deberían ser utilizadas para excluir a pacientes de un tratamiento quirúrgico potencialmente curativo.

4.- En el grupo de pacientes con diferentes factores adversos, como pN1-2 del tumor primario y estadio avanzado, ILE<24 meses, presencia de bilateralidad, bilobularidad y número de metástasis pulmonar mayor a 3, así como presencia de metástasis en cerebro y/u ovario, debería considerarse su inclusión en protocolos de seguimiento más estrecho y/o en ensayos clínicos dirigidos a enfermedad metastásica avanzada de difícil control evolutivo.

5.- En cualquier caso, se requieren estudios prospectivos más amplios para confirmar estos resultados.

## **CONCLUSIONS**

## **CONCLUSIONS**

1.- PMCRC are the most frequently indicated for resective surgery, with criteria of surgical radicality.

2.- In the univariate analysis, primary pN (positive nodes) and tumor stage ( $p=0.001/0.020$ ), DFI ( $p=0.039$ ), number of metastasis higher than 3 ( $p=0.010$ ), bilaterality ( $p=0.012$ ), bilobarity ( $p=0.010$ ) of PM, brain metastasis ( $p=0.022$ ), ovarian metastasis ( $p=0.001$ ) and IRLM groups ( $p=0.022$ ) were shown as prognostic factors for survival. In the multivariate analysis, only two variables resulted as independent survival factors, such as primary tumor pN and extrapulmonary ovarian metastasis.

3.- Although these factors affect the survival of patients with PMCRC, the resectability of these metastasis should only be dependent on factors that prevent their resectability (operability), such as general condition or residual pulmonary volume, under other conditions. We believe that as long as there are no universally stablish criteria for selecting patients with no chance of long-term survival with surgery, these variables should not be used to exclude patients from a potentially curative surgical treatment.

4.- The group of patients with different adverse factors, such as pN1-2 of the primary tumor and advanced stage, DFI <24 months, bilaterality, bilobarity and number of lung metastasis greater than 3, as well as the presence of brain and/or ovarian metastasis, should be considered to be included in closer follow-up protocols and/or clinical trials aimed at advanced metastatic disease of difficult follow-up.

5.- In any case, larger prospective studies are required to confirm these results.

**RESUMEN**

## **7. RESUMEN**

### *Introducción*

El cáncer colorrectal es una de las neoplasias más frecuentes en los países desarrollados. Aproximadamente el 10% de los pacientes con este diagnóstico desarrollan metástasis pulmonares, si bien, sólo el 2-4% de ellos tienen metástasis pulmonares como única localización de recidiva.

### *Objetivo*

Estudio de las metástasis pulmonares de cáncer colorrectal, estableciendo el pronóstico de la enfermedad en función de diferentes parámetros. Así, se evalúan qué factores pronósticos tienen valor, estableciendo con máxima precisión sus indicaciones de resección.

### *Material y métodos*

Se realiza un estudio observacional retrospectivo, descriptivo y analítico de 192 pacientes intervenidos quirúrgicamente en nuestro servicio, durante el período comprendido entre los años 2003 y 2012.

### *Resultados*

El estudio incluye a 192 pacientes, de los cuáles 81 corresponden a metástasis pulmonares de cáncer colorrectal. Sus edades están comprendidas entre 6 y 83 años, con una media de edad de 55,74 años (39,87-71,61). 48(59.3%) fueron varones y 33(40.7%) mujeres.

En el análisis univariante, se observa, de los 29 factores pronósticos potenciales estudiados, estadísticamente significativos, pN y estadio del tumor primario ( $p=0.001/0.020$ ), ILE<24 meses ( $p=0,039$ ), número de metástasis superior a 3 ( $p=0.010$ ), bilateralidad ( $p=0.012$ ), bilobularidad ( $p=0.010$ ) de las MP, metástasis cerebro ( $p=0.022$ ), ovario ( $p=0.001$ ) y grupos IRLM ( $p=0.022$ ).

En el análisis multivariante, se observa sólo estadísticamente significativo el pN del tumor primario ( $p=0.003$ ) junto con las metástasis de ovario ( $p=0.030$ ).

### *Conclusiones*

Las MPCCR son las más frecuentemente indicadas para cirugía resectiva, con criterios de radicalidad quirúrgica. En el estudio univariante, pN y estadio del tumor primario, ILE<24 meses, número de metástasis superior a 3, bilateralidad, bilobularidad de las MP, metástasis cerebro, ovario y grupos IRLM se mostraron como factores pronósticos de supervivencia mientras que en el estudio multivariante, tan sólo el pN del tumor primario y la presencia de metástasis de ovario demostraron ser los más importantes.

Si bien estos factores condicionan la supervivencia de los pacientes afectados de MPCCR, la resecabilidad de las mismas sólo debe depender de factores que impidan su resecabilidad (operabilidad); aunque con los pacientes con presencia de ellos, se debe considerar un seguimiento más estrecho. En cualquier caso, se requieren estudios prospectivos más amplios para confirmar estos resultados.

**ABSTRACT**

## **ABSTRACT**

### *Background*

Colorectal cancer is one of the most common types of cancer in developed countries. Approximately 10% of patients with this diagnosis develop pulmonary metastases, although only 2-4% of them have pulmonary metastases as the only relapse localization.

### *Objectives*

Pulmonary metastases study derived from colorectal cancer, establishing the prognosis of the disease according to different parameters. Thus, valuable prognostic factors are evaluated, establishing with the utmost precision their indications for resection.

### *Materials and methods*

Retrospective, descriptive and analytical observational study was performed on 192 patients, who underwent surgery at our service, between the years 2003 and 2012.

### *Results*

The study included 192 patients, of whom 81 were lung metastasis from colorectal cancer. Their ages were between 6 and 83 years old, with a mean of age of 55.74 years (39.87-71.61). 48(59.3%) were men and 33(40.7%), women. In the univariate analysis, of the 29 potential prognostic factors studied, statistically significant were primary pN and tumor stage ( $p=0.001/0.020$ ), DFI

(disease free interval) <24 months ( $p=0.039$ ), number of metastasis higher than 3 ( $p=0.010$ ), bilaterality ( $p=0.012$ ), bilobarity ( $p=0.010$ ) of PM, brain metastasis ( $p=0.022$ ), ovarian metastasis ( $p=0.001$ ) and IRLM groups ( $p=0.022$ ).

In the multivariate analysis, only the pN of the primary tumor ( $p=0.003$ ) was observed statistically significant together with ovarian metastasis ( $p=0.030$ ).

### *Discussion*

The PMCRC are the metastasis most frequently indicated for resective surgery, with criteria of surgical radicality. In the univariate analysis, pN and primary tumor stage, DFI <24 months, number of metastasis greater than 3, bilaterality, bilobarity of PM, brain metastasis, ovarian metastasis and IRLM groups, were shown as prognostic factors for survival, while in the multivariate analysis, only the pN of the primary tumor and the presence of ovarian metastasis were proven to be the most important.

Although these factors influence the survival of PMCRC patients, the resectability of the metastasis should be only dependent on factors that prevent their resectability (operability); although on patients with these factors, a closer follow-up should be considered. In any case, larger prospective studies are required to confirm these results.

# **BIBLIOGRAFÍA**

## 8. Bibliografía

1. P.Khosravi Shahi, A. del Castillo Rueda, G. Pérez Manga. *An. Med. Interna* 2008;25(7).
2. Kolodziejcki et al. *The role of surgery in lung metastases. Eur J Surg Oncol* 1999;25:410-417.
3. Rusch et al. *Pulmonary metastasectomy. Chest* 1995;107;322S-331S.
4. Gerulanos M. *Eine Studie uber den operativen Pneumothorax in Anschluss an einen Dall von lungenvresection wegen bustunsarcom. Deutsche Ztschr Chir* 1898; 49:497-536.
5. Weinlechner JW. *Zur kasuistick de Tumorein an der Brustwand und deren Behandlung (Resektion der Rippen, Eroffung der Brusthohle, partielle Entfernung der lunge).J Wien Med Wochenschr* 1882; 35:589-591, 624-628.
6. Martini N, Huvos AP, Mike V, et al. *Multiple pulmonary resections in the treatment of osteogenic carcinoma. Ann Thorac Surg* 1971;12:271-280.
7. Fong Y. *Surgical therapy of hepatic colorectal metastases. CA Cancer J Clin.* 1999;49:231-55.
8. Torres Lanzas J, Ríos Zambudio A. *La cirugía de las metástasis pulmonares. Arch Bronconeumol* 2002;38(9):403-5.
9. Rivas de Andrés JJ, et al. *Estudio multicéntrico español de cirugía videotoracoscópica. Rivas de Arch Bronconeumol* 2002;38(2):60-3.
10. Pastorino U, Buyse M, Friedel G, et al. *Long term results of lung metastasectomy: prognostic analises base don 5206 cases. J Thorac Cardio Surg* 1997; 113:37-49.

11. De Giacomo T, Rendina EA, Venuta F, Ciccone AM, Coloni GF. *Thoracoscopic resection of solitary lung metastases from colorectal cancer is a viable therapeutic option. Chest* 1999;115:1441-3.
12. Pfannschmidt et al. *Surgical resection of pulmonary metastases from colorectal cancer: A systematic review of published series. Ann Thorac Surg* 2007;84:324-38.
13. Carballo M, Maish MS, Jaroszewski DE, Holmes CE. *Video-assisted thoracic surgery (VATS) as a safe alternative for the resection of pulmonary metastases: a retrospective cohort study. J Cardiothorac Surg.* 2009;4:13.
14. Walker WS, Codispoti M, Soon SY, Stamenkovic S, Carnochan F, Pugh G. *Long-term outcomes following VATS lobectomy for non-small cell bronchogenic carcinoma. Eur J Cardiothorac Surg.* 2003;23(3):397-402.
15. Whitson BA, Andrade RS, Boettcher A, Bardales R, Kratzke RA, Dahlberg PS, et al. *Video-assisted thoracoscopic surgery is more favorable than thoracotomy for resection of clinical stage I non-small cell lung cancer. Ann Thorac Surg.* 2007;83(6):1965-70.
16. Sternberg DI, Sonett JR. *Surgical therapy of lung metastases. Semin Oncol.* 2007;34(3):186-96.
17. Mc Comarck PM, Bains MS, Begg CB, Burt ME, Downey RJ, Panicek DM, et al. *Role of video-assisted thoracic surgery in the treatment of pulmonary metastases: results of a prospective trial. Ann Thorac Surg.* 1996;62:213-6.
18. Muñoz Llarena et al. *Factores pronósticos en metástasis pulmonares resecables de carcinoma colorrectal. Arch Bronconeumol.* 2007;43(6):309-16.
19. Saito et al. *Pulmonary metastasectomy for 165 patients with colorectal carcinoma: A prognosis assessment. J Thorac Cardiovasc Surg* 2002;124:1007-13.

20. *Rena et al. Pulmonary resection for metastases from colorectal cancer: factors influencing prognosis. Twenty-year experience. Eur J Cardiothorac Surg 2002;21:906-912.*

21. *Sakamoto et al. Pulmonary resection for metastases from colorectal cancer. Chest 2001;119:1069-1072.*

22. *J.Belda Sanchis, N. Prenafeta Claramunt, S. Martínez Somolinos, S. Figueroa Almánzar. Cirugía de las metástasis pulmonares. Arch Bronconeumol. Mayo 2011;47(Supl 3):5-8,*

23. *Prenafeta Claramunt N, Raventós VA, Sebastián GG, Téllez EM, Sanchís JB. Prognostic factors of colorectal cancer lung metastasis. Cir Esp. 2012 Mar;90(3):169-75. doi: 10.1016/j.ciresp.2011.11.003. Epub 2012, Feb 16.*

24. *Claramunt NP, Raventós VA, Sebastián GG, Téllez EM, Sanchís JB. (2012) Surgery of Pulmonary Metastases: Series of 85 Patients. Cell Dev Biol 1:107. doi:10.4172/2168-9296.1000107. Publ: 2012, Sep 05.*

25. *Inoue et al. Benefits of surgery for patients with pulmonary metastases from colorectal carcinoma. Ann Thorac Surg 2004;78:238-44.*

26. *Chen et al. Prognostic factors of pulmonary metastasectomy for colorectal carcinomas. World J Surg 2009;33:505-511.*

27. *R.Mongil Poce et al. Análisis de supervivencia de la cirugía de resección de metástasis pulmonares de cáncer colorrectal. Arch Bronconeumol 2009;45(5):235-239.*

28. *Zinck S, Kayser G, Gabius HJ, Kayser K. Survival, disease-free interval, and associated tumour features in patients with colon/rectal carcinomas and their resected intra-pulmonary metastases. Eur J Cardiothorac Surg. 2001;19:908-13.*

29. Vogelsang H, Haas S, Hierholzer C, Berger U, Siewert JR, Präuer H. Factors influencing survival after resection of pulmonary metastases from colorectal cancer. *Br J Surg.* 2004;91:1066-71.
30. McAfee MK, Allen MS, Trastek VF, Ilstrup DM, Deschamps C, Pairolero PC. Colorectal lung metastases: results of surgical excision. *Ann Thorac Surg.* 1992;53:780-5.
31. Lizasa et al. Prediction of prognosis and surgical indications for pulmonary metastasectomy from colorectal cancer. *Ann Thorac Surg* 2006;82:254-260.
32. Ayarra Jarne et al. Cirugía de las metástasis pulmonares en 148 pacientes. Análisis de sus factores pronósticos. *Arch Bronconeumol.* 2008;44(10):525-30.
33. Naunheim KS. Thoracoscopy versus the open approach for resection of solitary pulmonary metastases. En: Ferguson M, editor. *Difficult decisions in thoracic surgery: an evidence based approach.* Springer-Verlag; 2007. p. 151-7.
34. Jaklitsch MT, Mery CM, Lukanich JM, Richards WG, Bueno R, Swanson SJ, et al. Sequential thoracic metastasectomy prolongs survival by re-establishing local control within the chest. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2001;121:657-67.
35. Mutsaerts EL, Zoetmulder FA, Meijer S, Baas P, Hart AA, Rutgers EJ. Long term survival of thoracoscopic metastasectomy vs metastasectomy by thoracotomy in patients with a solitary pulmonary lesion. *Eur J Surg Oncol.* 2002;28:864-8.
36. Nakajima J, Takamoto S, Tanaka M, Takeuchi E, Murakawa T, Fukami T. Thoracoscopic surgery and conventional open thoracotomy in metastatic lung cancer. *Surgical Endoscopy.* 2001;15:849-53.

37. Ketchedjian A, Daly B, Luketich J, Fernando HC. Minimally invasive techniques for managing pulmonary metastases: video-assisted thoracic surgery and radiofrequency ablation. *Thorac Surg Clin*. 2006;16:157-65.

38. Okumura S, Kondo H, Tsuboi M, Nakayama H, Asamura H, Tsuchiya R, et al. Pulmonary resection for metastatic colorectal cancer: experiences with 159 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996; 112:867-74.

39. Koga et al. Surgical resection of pulmonary metastases from colorectal cancer: Four favourable prognostic factors. *Jpn J Clin Oncol* 2006;36(10)643-648.

40. Treasure T et al. Pulmonary metastasectomy in colorectal cancer: Time for a trial. *Eur J Surg Oncol* 2009;xx:1-4.

41. J.M. Galbis Caravajal et al. Metástasis endotraqueales de carcinoma colorectal. *Rev Patol Respir* 2008;11(4):179-181.

42. Treasure et al. Pulmonary metastasectomy for colorectal cancer: weak evidence and no randomised trials. *Eur J Cardiothorac Surg* 2008;33:300-302.

43. Takahashi et al. Multiple resections for hepatic and pulmonary metastases of colorectal carcinoma. *Jpn J Clin Oncol* 2007;37(8):186-192.

44. Welter et al. Prognostic impact of lymph node involvement in pulmonary metastases from colorectal cancer. *Eur J Cardiothorac Surg* 2007;31:167-172.

45. Treasure et al. Pulmonary metastasectomy: a common practice based on weak evidence. *Ann R Coll Surg Engl* 2007;89:744-748.

46. Dahabre et al. Surgical management in lung metastases from colorectal cancer. *Anticancer Research* 2007;27(6C):4387-90.

47. Shiono et al. *Histopathologic prognostic factors in resected colorectal lung metastases. Ann Thorac Surg* 2005;79:278-83.

48. Shiono et al. *Predictive factors for local recurrence of resected colorectal lung metastases. Ann Thorac Surg* 2005;80:1040-5.

49. D.Pop et al. *Le traitement chirurgical des métastases pulmonaires des cancers colorectaux. Les indications ont-elles évoluées? Annales de chirurgie* 2004;129:589-595.

50. Mineo et al. *Long-term results alter resection of simultaneous and sequential lung and liver metastases from colorectal carcinoma. J Am Coll Surg* 2003;197(3):386-391.

51. D.C Corsi et al. *Predictive value of thymidate synthase expression in resected metastases of colorectal cancer. Eur J of Cancer* 2002;38:527-534.

52. C.Pagés Navarrete et al. *Tratamiento quirúrgico de las metástasis pulmonares: estudio de supervivencia. Arch Bronconeumol* 2000;36:569-573.

53. Van Halteren et al. *Pulmonary resection for metastases of colorectal origin. Chest* 1995;107:1526-1531.

54. J.Lago Viguera. *Manual de Medicina Respiratoria (publ. SEPAR), 2ª ed. Sección 10. 1120-23.*

55. Younes RN, Abrao F, Gross J. *Pulmonary metastasectomy for colorectal cancer: long-term survival and prognostic factors. Int J Surg.*2013;11(3):244-8. doi: 10.1016/j.ijsu.2013.01.003. Epub 2013 Jan 19.

56. Cho S, Song IH, Yang HC, Jheon S. *Prognostic factors of pulmonary metastasis from colorectal carcinoma. Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2013 Apr 23.

57. Gallinger S, Biagi JJ, Fletcher GG, Nhan C, Ruo L, McLeod RS. Liver resection for colorectal cancer metastases. *Curr Oncol*. 2013 Jun;20(3):e255-65. doi: 10.3747/co.20.1341.

58. Marín C, Robles R, López Conesa A, Torres J, Flores DP, Parrilla P. Outcome of strict patient selection for surgical treatment of hepatic and pulmonary metastases from colorectal cancer. *Dis Colon Rectum*. 2013 Jan;56(1):43-50. doi: 10.1097/DCR.0b013e3182739f5e.

59. Gonzalez M, Poncet A, Combescure C, Robert J, Ris HB, Gervaz P. *Ann Surg Oncol*. Risk factors for survival after lung metastasectomy in colorectal cancer patients: A systematic review and meta-analysis. 2013 Feb;20(2):572-9. doi: 10.1245/s10434-012-2726-3. Epub 2012 Oct 28.

60. Sclafani F, Incarbone M, Rimassa L, Personeni N, Giordano L, Alloisio M, Santoro A. The role of hepatic metastases and pulmonary tumor burden in predicting survival after complete pulmonary resection for colorectal cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2013 Jan;145(1):97-103. doi: 10.1016/j.jtcvs.2012.07.097. Epub 2012 Aug 28.

61. Hirosawa T, Itabashi M, Ohnuki T, Yamaguchi N, Sugihara K, Kameoka S. Prognostic factors in patients undergoing complete resection of pulmonary metastases of colorectal cancer: A multi-institutional cumulative follow up study. *Surg Today*. 2013 May;43(5):494-9. doi: 10.1007/s00595-012-0373-8. Epub 2012 Oct 20.

62. Schüle S, Dittmar Y, Knösel T, Krieg P, Albrecht R, Settmacher U, Altendorf-Hofmann A. Long-term results and prognostic factors after resection of hepatic and pulmonary metastases of colorectal cancer. *Int J Colorectal Dis*. 2013 Apr;28(4):537-45. doi: 10.1007/s00384-012-1553-0. Epub 2012 Aug 11.

63. Lida T, Nomori H, Shiba M, Nakajima J, Okumura S, Horio H, Matsuguma H, Ikeda N, Yoshino I, Ozeki Y, Takagi K, Goya T, Kawamura M, Hamada C, Kobayashi K. Prognostic factors after pulmonary metastasectomy for

*colorectal cancer and rationale for determining surgical indications: a retrospective analysis. Ann Surg. 2013 Jun;257(6):1059-1064.*

64. Jimi SI, Yasui T, Hotokezaka M, Shimada K, Shinagawa Y, Shiozaki H, Tsutsumi N, Takeda S. *Surg Today. Clinical features and prognostic factors of bone metastases from colorectal cancer. Surg Today. 2012 Dec 9.*

65. Anannamcharoen S, Boonya-Ussadol C. *Identification of patients with high-risk for pulmonary metastases after curative resection of colorectal cancer. J Med Assoc Thai. 2012 May;95 Suppl 5:S86-91.*

66. Sakamoto Y, Sakaguchi Y, Oki E, Minami K, Toh Y, Okamura T. *Surgical outcomes after resection of both hepatic and pulmonary metastases from colorectal cancer. World J Surg. 2012 Nov;36(11):2708-13. doi: 10.1007/s00268-012-1708-8.*

67. Hamaji M, Cassivi SD, Shen KR, Allen MS, Nichols FC, Deschamps C, Wigle DA. *Is lymph node dissection required in pulmonary metastasectomy for colorectal adenocarcinoma? Ann Thorac Surg. 2012 Dec;94(6):1796-800. doi: 10.1016/j.athoracsur.2012.04.049. Epub 2012 Jun 20.*

68. Kim CH, Huh JW, Kim HJ, Lim SW, Song SY, Kim HR, Na KJ, Kim YJ. *Factors influencing oncological outcomes in patients who develop pulmonary metastases after curative resection of colorectal cancer. Dis Colon Rectum. 2012 Apr;55(4):459-64. doi: 10.1097/DCR.0b013e318246b08d.*

69. Olmez OF, Cubukcu E, Bayram AS, Akcali U, Evrensel T, Gebitekin C. *Clinical outcomes of lung metastasectomy in patients with colorectal cancer. World J Gastroenterol. 2012 Feb 21;18(7):662-5. doi: 10.3748/wjg.v18.i7.662.*

70. Blackmon SH, Stephens EH, Correa AM, Hofstetter W, Kim MP, Mehran RJ, Rice DC, Roth JA, Swisher SG, Walsh GL, Vaporciyan AA. *Predictors of recurrent pulmonary metastases and survival after pulmonary metastasectomy*

for colorectal cancer. *Ann Thorac Surg.* 2012 Dec;94(6):1802-9. doi:10.1016/j.athoracsur.2012.07.014. Epub 2012 Oct 11.

71. Chao YK, Chang HC, Wu YC, Liu YH, Hsieh MJ, Chiang JM, Liu HP. Management of lung metastases from colorectal cancer: video-assisted thoracoscopic surgery versus thoracotomy--a case-matched study. *Thorac Cardiovasc Surg.* 2012 Sep; 60(6):398-404. doi: 10.1055/s-0031-1295574. Epub 2012 Jan 7.

72. Lin PC, Lin JK, Lin CC, Wang HS, Yang SH, Jiang JK, Lan YT, Lin TC, Li AF, Chen WS, Chang SC. Carbohydrate antigen 19-9 is a valuable prognostic factor in colorectal cancer patients with normal levels of carcinoembryonic antigen and may help predict lung metastasis. *Int J Colorectal Dis.* 2012 Oct;27(10):1333-8. Epub 2012 Mar 20

73. Hornbech K, Ravn J, Steinbrüchel DA. Outcome after pulmonary metastasectomy: Analysis of 5 years consecutive surgical resections 2002-2006. *J Thorac Oncol* 2011 Oct;6(10):1733-40. doi: 10.1097/JTO.0b013e3182287da2.

74. Kanzaki R, Higashiyama M, Oda K, Fujiwara A, Tokunaga T, Maeda J, Okami J, Tanaka K, Shingai T, Noura S, Ohue M, Kodama K. Outcome of surgical resection for recurrent pulmonary metastases from colorectal carcinoma. *Am J Surg.* 2011 Oct;202(4):419-26. doi: 10.1016/j.amjsurg.2010.08.016. Epub 2011 Aug 6.

75. Zabaleta J, Aguinagalde B, Fuentes MG, Bazterargui N, Izquierdo JM, Hernández CJ, Enriquez-Navascués JM, Emparanza JI. Survival after lung metastasectomy for colorectal cancer: importance of previous liver metastasis as a prognostic factor. *Eur J Surg Oncol.* 2011 Sep;37(9):786-90. doi: 10.1016/j.ejso.2011.05.014. Epub 2011 Jul 2.

76. Jarabo JR, Fernández E, Calatayud J, Gómez AM, Fernández C, Torres AJ, Hernando F. More than one pulmonary resections or combined lung-liver

resection in 79 patients with metastatic colorectal carcinoma. *J Surg Oncol.* 2011 Dec;104(7):781-6. doi: 10.1002/jso.22007. Epub 2011 Jun 28.

77. Brouquet A, Vauthey JN, Contreras CM, Walsh GL, Vaporciyan AA, Swisher SG, Curley SA, Mehran RJ, Abdalla EK. Improved survival after resection of liver and lung colorectal metastases compared with liver only metastases: A study of 112 patients with limited lung metastases disease. *J Am Coll Surg.* 2011 Jul;213(1):62-9; discussion 69-71. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2011.05.001.

78. Suemitsu R, Takeo S, Kusumoto E, Hamatake M, Ikejiri K, Saitsu H. Results of pulmonary metastasectomy in patients with colorectal cancer. *Surg Today.* 2011 Jan;41(1):54-9. doi: 10.1007/s00595-009-4244-x. Epub 2010 Dec 30.

79. Hwang MR, Park JW, Kim DY, Chang HJ, Kim SY, Choi HS, Kim MS, Zo JI, Oh JH. Early intrapulmonary recurrence after pulmonary metastasectomy related to colorectal cancer. *Ann Thorac Surg.* 2010 Aug;90(2):398-404. doi: 10.1016/j.athoracsur.2010.04.058.

80. Chen F, Sakai H, Miyahara R, Bando T, Okubo K, Date H. Repeat resection of pulmonary metastases is beneficial for patients with colorectal carcinoma. *World J Surg.* 2010 Oct;34(10):2373-8. doi: 10.1007/s00268-010-0695-x.

81. Pfannschmidt J, Hoffmann H, Dienemann H. Reported outcome factors for pulmonary resection metastatic colorectal cancer. *J Thorac Oncol.* 2010 Jun;5(6 Suppl 2):S172-8. doi: 10.1097/JTO.0b013e3181dca330.

82. Limmer S, Oevermann E, Killaitis C, Kujath P, Hoffmann M, Bruch HP. Sequential surgical resection of hepatic and pulmonary metastases from colorectal cancer. *Langenbecks Arch Surg.* 2010 Nov;395(8):1129-38. doi: 10.1007/s00423-010-0595-4. Epub 2010 Feb 18.

83. Takakura Y, Miyata Y, Okajima M, Okada M, Ohdan H. Short disease-free interval is a significant risk factor for intrapulmonary recurrence after resection of pulmonary metastases in colorectal cancer. *Colorectal Dis.* 2010 Jul;12(7 Online):e68-75. doi: 10.1111/j.1463-1318.2009.02070. Epub 2009 Oct 19.

84. Pfannschmidt J, Bade S, Hoheisel J, Muley T, Dienemann H, Herpel E. Identification of immunohistochemical prognostic markers for survival after resection of pulmonary metastases from colorectal carcinoma. *Thorac Cardiovasc Surg.* 2009 Oct;57(7):403-8. doi: 10.1055/s-0029-1185820. Epub 2009 Sep 30.

85. Watanabe K, Nagai K, Kobayashi A, Sugito M, Saito N. Factors influencing survival after complete resection of pulmonary metastases from colorectal cancer. *Br J Surg.* 2009 Sep;96(9):1058-65. doi: 10.1002/bjs.6682.

86. Maeda R, Isowa N, Onuma H, Miura H, Harada T, Touge H, Tokuyasu H, Kawasaki Y. Pulmonary resection for metastases from colorectal carcinoma. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2009 Oct;9(4):640-4. doi: 10.1510/icvts.2009.202598. Epub 2009 Jul 27.

87. Onaitis MW, Petersen RP, Haney JC, Saltz L, Park B, Flores R, Rizk N, Bains MS, Dycoco J, D'Amico TA, Harpole DH, Kemeny N, Rusch VW, Downey R. Prognostic factors for recurrence after pulmonary resection of colorectal cancer metastases. *Ann Thorac Surg.* 2009 Jun;87(6):1684-8. doi: 10.1016/j.athoracsur.2009.03.034.

88. Lin BR, Chang TC, Lee YC, Lee PH, Chang KJ, Liang JT. Pulmonary resection for colorectal cancer metastases: Duration between cancer onset and lung metastasis as an important prognostic factor. *Ann Surg Oncol.* 2009 Apr;16(4):1026-32. doi: 10.1245/s10434-008-0286-3. Epub 2009 Jan 29.

89. Rama N, Monteiro A, Bernardo JE, Eugénio L, Antunes MJ. Lung metastases from colorectal cancer: Surgical resection and prognostic factors. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2009 Mar;35(3):444-9.

doi: 10.1016/j.ejcts.2008.10.047. Epub 2009 Jan 10.

90. Warwick R, Page R. Resection of pulmonary metastases from colorectal cancer. *Eur J Surg Oncol*. 2007 Dec;33 Suppl 2:S59-63. Epub 2007 Nov 26.

91. Miller G, Biernacki P, Kemeny NE, Gonen M, Downey R, Jarnagin WR, D'Angelica M, Fong Y, Blumgart LH, DeMatteo RP. Outcomes after resection of synchronous or metachronous hepatic and pulmonary colorectal metastases. *J Am Coll Surg*. 2007 Aug;205(2):231-8. Epub 2007 Jun 27.

92. Welter S, Jacobs J, Krbek T, Krebs B, Stamatis G. Long-term survival after repeated resection of pulmonary metastases from colorectal cancer. *Ann Thorac Surg*. 2007 Jul;84(1):203-10.

93. Lee WS, Yun SH, Chun HK, Lee WY, Yun HR, Kim J, Kim K, Shim YM. Pulmonary resection for metastases from colorectal cancer: Prognostic factors and survival. *Int J Colorectal Dis*. 2007 Jun;22(6):699-704. Epub 2006 Nov 16.

94. Yedibela S, Klein P, Feuchter K, Hoffmann M, Meyer T, Papadopoulos T, Göhl J, Hohenberger W. Surgical management of pulmonary metastases from colorectal cancer in 153 patients. *Ann Surg Oncol*. 2006 Nov;13(11):1538-44. Epub 2006 Sep 29.

95. Ashley AC, Deschamps C, Alberts SR. Impact of prognostic factors on clinical outcome after resection of colorectal pulmonary metastases. *Clin Colorectal Cancer*. 2006 May;6(1):32-7.

96. Melloni G, Doglioni C, Bandiera A, Carretta A, Ciriaco P, Arrigoni G, Zannini P. Prognostic factors and analysis of microsatellite instability in resected pulmonary metastases from colorectal carcinoma. *Ann Thorac Surg*. 2006 Jun;81(6):2008-13.

**ARTÍCULOS - COMPENDIO DE  
PUBLICACIONES**

**Resolución de la solicitud de presentación como compendio de publicaciones: 21 de Marzo del 2014.**

**UAB**  
Universitat Autònoma  
de Barcelona

Núria Prenafeta Claramunt  
925 Bay Street, Suite 2101  
M5S3L4 Toronto  
Ontario  
Canada

Vista la instància presentada per en/na **Núria Prenafeta Claramunt** de sol·licitud de presentació de tesi doctoral com a compendi de publicacions,

De conformitat amb el que disposa la Normativa acadèmica de la UAB aplicable als estudis universitaris regulats de conformitat amb el RD 1393/2007, de 29 d'octubre, modificat pel RD 861/2010, de 2 de juliol (text refós aprovat per l'Acord de Consell de Govern de 2 de març de 2011),

**RESOLC**

**Acceptar** la presentació de la tesi doctoral de **Núria Prenafeta Claramunt** com a compendi de publicacions amb els articles següents:

- Belda Sanchis, J.; Prenafeta Claramunt, N.; Martínez Somolinos, S.; Figueroa Almánzar, S. "Cirugía de las metástasis pulmonares". A: *Arch Bronconeumol*. Mayo 2011;47(Supl 3):5-8.
- Prenafeta Claramunt, N; Raventós, VA; Sebastián, GG; Téllez, EM; Sanchis, JB. "Prognostic factors of colorectal cancer lung metastasis". A: *Cir Esp*. 2012 Mar;90(3):169-75.

La publicació següent pot formar part de la tesi com a annex o part no fonamental, tot i que el treball fet en aquesta publicació es pot comentar en la discussió de resultats:

- Claramunt, NP; Raventós, VA; Sebastián, GG; Téllez, EM; Sanchis, JB. "Surgery of Pulmonary Metastases: Series of 85 Patients". A: *Cell Dev Biol*. 2012;1:107

La comissió acadèmica del programa de doctorat en **Cirurgia**,

  
**Benjamí Oller Sales**  
Coordinador/a del programa de doctorat  
Departament de Cirurgia  
Segell

Bellaterra (Cerdanyola del Vallès), **21 de març de 2014**

Contra aquesta resolució, que no esgota la via administrativa, les persones interessades poden interposar recurs d'alçada davant del Rector Magnífic de la UAB, en el termini d'un mes, a comptar des del dia següent a la recepció d'aquesta notificació o, si s'escau, des del dia següent de la seva publicació, de conformitat amb el que preveu l'article 115 de la Llei 30/1992, de 26 de novembre, de Règim Jurídic de les Administracions Públiques i del Procediment Administratiu Comú, modificada per la Llei 4/1999, de 13 de gener, i l'article 76 de la Llei 26/2010, de 3 d'agost, de Règim Jurídic i de Procediment de les Administracions Públiques de Catalunya de la Generalitat de Catalunya.

**Belda Sanchis J, Prenafeta Claramunt N, Martínez Somolinos S, Figueroa Almánzar S. [Surgery of lung metastases]. Arch Bronconeumol. 2011;47 Suppl 3:5-8.**

Documento descargado de <http://www.archbronconeumol.org> el 27/07/2011. Copia para uso personal, se prohíbe la transmisión de este documento por cualquier medio o formato.

Arch Bronconeumol. 2011;47(Supl 3):5-8



## ARCHIVOS DE BRONCONEUMOLOGIA

[www.archbronconeumol.org](http://www.archbronconeumol.org)



### Cirugía de las metástasis pulmonares

José Belda Sanchis<sup>a,\*</sup>, Núria Prenafeta Claramunt<sup>a</sup>, Sandra Martínez Somolinos<sup>b</sup> y Santiago Figueroa Almánzar<sup>c</sup>

<sup>a</sup>Servicio Mancomunado de Cirugía Torácica, Hospital Universitari Mutua Terrassa, Hospital del Mar de Barcelona, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau de Barcelona, España

<sup>b</sup>Servicio de Cirugía Torácica, Hospital Universitario Doctor Josep Trueta, Girona, España

<sup>c</sup>Servicio de Cirugía Torácica, Hospital General Universitario, Valencia, España

#### RESUMEN

**Palabras clave:**  
Metástasis pulmonares  
Tratamiento quirúrgico  
Estudio preoperatorio  
Videotoracoscopia  
Toracotomía  
Resección completa

El tratamiento quirúrgico de las metástasis pulmonares tiene como objetivo la eliminación de toda la enfermedad tumoral conocida. Una vez establecido el diagnóstico clínico de metástasis pulmonar, los criterios de selección de los pacientes candidatos a tratamiento quirúrgico, la vía de acceso a la cavidad torácica y la técnica de resección de las metástasis no están universalmente definidos. Además, la mitad de los enfermos presentará una recidiva y de nuevo se planteará la idoneidad de un nuevo tratamiento quirúrgico. En el presente artículo se discuten aspectos relacionados con los límites oncológicos y funcionales de la cirugía de resección de las metástasis pulmonares, el estudio preoperatorio, el seguimiento postoperatorio de los pacientes, las vías de abordaje quirúrgico y las técnicas de resección.

© 2011 SEPAR. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

#### Surgery of lung metastases

#### ABSTRACT

**Keywords:**  
Lung metastases  
Surgical treatment  
Preoperative workup  
Videothoracoscopy  
Thoracotomy  
Complete resection

The aim of surgical treatment of lung metastases is to eliminate all known tumoral disease. After a clinical diagnosis of lung metastases, the criteria for selecting patients who are candidates for surgical treatment, the route of access to the thoracic cavity and the technique for metastases resection are not universally defined. Moreover, half of all patients will show recurrence and the advisability of further surgery will have to be reconsidered. The present article discusses aspects related to the oncological and functional limits of surgical resection of lung metastases, preoperative workup, postoperative follow-up, and the surgical approaches and resection techniques.

© 2011 SEPAR. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

\*Autor para correspondencia.  
Correo electrónico: [27685jbs@comb.cat](mailto:27685jbs@comb.cat) (J. Belda Sanchis).

**Belda Sanchis J, Prenafeta Claramunt N, Martínez Somolinos S, Figueroa Almánzar S. [Surgery of lung metastases]. Arch Bronconeumol. 2011;47 Suppl 3:5-8.**

Documento descargado de <http://www.archbronconeumol.org> el 27/07/2011. Copia para uso personal, se prohíbe la transmisión de este documento por cualquier medio o formato.

6

J. Belda Sanchis et al / Arch Bronconeumol. 2011;47(Supl 3):5-8

### Introducción

La exéresis de las metástasis pulmonares (MP) de neoplasias primarias extrapulmonares se ha convertido en los últimos años en una parte esencial de la actividad de los servicios de cirugía torácica. La evidencia procedente de series de casos permite afirmar que la exéresis completa en pacientes seleccionados proporciona una mayor supervivencia que los tratamientos no quirúrgicos. Sin embargo, no hay un consenso acerca de los criterios de selección de los pacientes como tampoco en la técnica idónea para realizar dicha exéresis.

### Límites oncológicos y funcionales de la cirugía de resección de las metástasis pulmonares

El objetivo del tratamiento de las MP es la exéresis completa con la mínima pérdida de parénquima pulmonar<sup>1</sup>. Son condiciones previas para indicar el tratamiento quirúrgico que el tumor primario esté curado o sea curable, que el pulmón sea el único órgano afectado, que la exéresis completa de las metástasis sea técnicamente posible y que el paciente sea capaz de tolerar el tratamiento quirúrgico. Ocasionalmente, la afectación de otro órgano puede no ser una contraindicación quirúrgica siempre que la enfermedad extrapulmonar pueda ser tratada de forma radical, con o sin cirugía.

Desde un punto de vista conceptual y con independencia de las diferencias entre la fisiopatología de la enfermedad metastásica pulmonar y el carcinoma broncogénico, podemos establecer una analogía entre ambas situaciones, útil para definir el concepto de resección completa. Resección completa es la que elimina toda la enfermedad tumoral identificada en las pruebas de imagen preoperatorias así como toda la enfermedad tumoral visible y palpable durante la cirugía. Incluye, por tanto, que los márgenes de resección estén macro y microscópicamente libres de tumor. De acuerdo con Venuta et al<sup>2</sup>, la distancia de los márgenes de resección al tumor debe ser al menos de 1 cm.

Los datos procedentes del International Registry of Lung Metastases<sup>3</sup> y de la revisión sistemática de Pfannschmidt<sup>4,5</sup> demuestran que la resección completa es el factor pronóstico asociado de forma más constante a la supervivencia a largo plazo y que la resección incompleta se asocia a un pronóstico significativamente peor. En el International Registry of Lung Metastases, la supervivencia global a los 5 años para los casos de resección completa fue del 36% frente al 13% para los casos de resección incompleta. En la revisión sistemática de Pfannschmidt<sup>5</sup>, en la que se incluyen exclusivamente pacientes afectados de MP de carcinoma colorrectal, la supervivencia global a los 5 años para los casos de resección completa frente a incompleta fue del 39,6 frente al 0%.

En relación con el número de metástasis, los datos del International Registry of Lung Metastases<sup>3</sup> demuestran que los pacientes tratados con resección completa y una sola metástasis tienen mejor pronóstico, existiendo un decremento progresivo de la supervivencia según aumenta el número de metástasis extirpadas (supervivencia global [SG] a los 5 años del 43% en el grupo de metástasis única frente al 34% en el grupo de 2-3 metástasis). Con todo, los pacientes con 10 o más metástasis presentan una SG a los 5 años del 26%, porcentaje aún superior a la referida en series no quirúrgicas.

La incidencia real de la afectación ganglionar metastásica descrita varía entre el 4-30% en función del tipo de tumor y de la intensidad de la búsqueda de ésta (numerosos autores no refieren la realización ni de una disección ganglionar sistemática ni una biopsia sistemática). En el International Registry of Lung Metastases<sup>3</sup>, la incidencia de metástasis ganglionares fue del 5%, pero sólo el 4,6% de pacientes tenía algún tipo de biopsia o exéresis ganglionar. En una revisión reciente de Domínguez-Ventura y Nichols III<sup>6</sup>, la incidencia de metástasis ganglionares oscila entre el 4,6 y el 28,6%, siendo en general superior para los tumores de estirpe epitelial y germinal (12-32%) que para los sarcomas (10%). En todas las series incluidas en la revisión, la afectación

ganglionar metastásica confiere un pronóstico significativamente peor. El intervalo de SG a los 5 años para los pacientes con metástasis ganglionares oscila entre el 24,7 y el 50%, mientras que este intervalo oscila entre el 0 y el 38% en el caso de haber metástasis ganglionares. Por otra parte, la posibilidad de que la resección sea incompleta aumenta si hay metástasis ganglionares<sup>7</sup> y en casos de MP múltiples<sup>7</sup>. La conveniencia de realizar a todos los pacientes una disección o biopsia ganglionar sistemática para precisar mejor el grado de extensión de la enfermedad no está bien definida; menos aún el efecto terapéutico de la exéresis completa de los ganglios afectados. Sin embargo, la elevada incidencia de metástasis ganglionares en estos enfermos y la asociación de éstas a un peor pronóstico debería ser motivo suficiente para estandarizar de forma óptima la enfermedad, incluso antes de establecer la indicación quirúrgica.

En los pacientes en los que se realizó una resección completa de las MP, el intervalo libre de enfermedad (ILE), junto con el número de metástasis y estirpe tumoral, fue uno de los factores pronóstico encontrados en el estudio del riesgo relativo (RR) y análisis multivariante del International Registry of Lung Metastases<sup>3</sup>, con un punto de corte con mayor poder de discriminación en 36 meses (RR: 0,6; intervalo de confianza del 95%, 0,575-0,705). Un ILE < 36 meses se asoció a un pronóstico significativamente peor respecto a un ILE ≥ 36 meses (mediana de supervivencia 29 frente a 49 meses; SG a los 5 años el 30 frente al 45%). El estudio conjunto de estos parámetros permitió establecer grupos pronóstico de referencia: grupo I (ILE ≥ 36 meses y una sola metástasis), mediana de supervivencia 61 meses; grupo II (ILE < 36 meses o múltiples metástasis), mediana de supervivencia 34 meses; grupo III (ILE < 36 meses y múltiples metástasis), mediana de supervivencia 24 meses; grupo IV (irreseccable), mediana de supervivencia 14 meses.

Se han descrito otros muchos factores pronóstico tanto preoperatorios (CEA, edad, sexo, presencia de metástasis hepáticas, histología del tumor primario y necesidad de resecciones repetidas) como postoperatorios (invasión vascular y linfática, número y tamaño de las metástasis, tipo de resección y afectación ganglionar metastásica) que no han podido ser validados de forma universal<sup>8</sup>.

La valoración de la operabilidad y estrategia quirúrgica debe incluir el estudio de la función pulmonar (espirometría y difusión de monóxido de carbono) antes de cada cirugía, y la estimación de la función pulmonar residual postoperatoria según la localización (central o periférica) y número de MP. Petrella et al<sup>9</sup> estudiaron los cambios de la función pulmonar en un grupo de pacientes sometidos a una segunda toracotomía lateral amiotómica ipsi o contralateral para resección de MP. Observaron que los cambios espirométricos estaban condicionados por la cantidad total de parénquima extirpado y el intervalo entre las cirugías. La pérdida de función pulmonar después de 3 o más resecciones pulmonares no anatómicas era equivalente a una lobectomía, pero sólo en los 3 primeros meses postoperatorios.

En cuanto al límite funcional de la cirugía de resección de MP, no difiere probablemente de los límites establecidos para la cirugía de resección pulmonar por cáncer de pulmón. La preservación del máximo de parénquima pulmonar en previsión de futuras resecciones debe supeditarse a la radicalidad de la resección que a su vez es tanto más difícil cuantos más nódulos existan. Aquí entraría en consideración el concepto de "podemos realizar tantas toracotomías o videotoracoscopias como el paciente tolere, siempre que sea posible realizar una resección completa de las MP".

### Estudio preoperatorio para la detección de las metástasis y seguimiento postoperatorio

La mayoría de los pacientes (> 85%) con MP están asintomáticos en el momento del diagnóstico<sup>9</sup>. Generalmente, los nódulos pulmonares se detectan durante el estudio o seguimiento del tumor primario mediante una radiografía simple de tórax o una tomografía computarizada (TC) torácica. La probabilidad de detectar MP depende de la inten-

**Belda Sanchis J, Prenafeta Claramunt N, Martínez Somolinos S, Figueroa Almánzar S. [Surgery of lung metastases]. Arch Bronconeumol. 2011;47 Suppl 3:5-8.**

Documento descargado de <http://www.archbronconeumol.org> el 27/07/2011. Copia para uso personal, se prohíbe la transmisión de este documento por cualquier medio o formato.

J. Belda Sanchis et al / Arch Bronconeumol. 2011;47(Supl 3):5-8

7

**Tabla 1**

Comparación entre las diferentes vías de acceso a la cavidad torácica según el grado de exposición, posibilidad de palpar el pulmón, génesis de adherencias tras la intervención, dolor y compromiso respiratorio postoperatorio y riesgo de complicaciones de la herida quirúrgica

	Exposición	Palpación	Adherencias	Dolor	Compromiso respiratorio postoperatorio	Complicación herida quirúrgica
VATS	xx	0	x	x	x	x
Esternotomía	xx	xx	xx	x	x	x
Toracotomía	xxx	xxx	xx	xx	xx	x
Clamshell	xxx	xxx	xx	xxx	xxx	xx

VATS: cirugía torácica asistida por vídeo.

sidad del seguimiento oncológico y de las pruebas de imagen utilizadas. De acuerdo con Virgo et al<sup>9</sup>, a los pacientes con una sospecha de MP se les debe realizar las siguientes exploraciones: radiografía de tórax, broncoscopia, TC/TC de alta definición toracoabdominal, pélvica y cerebral, resonancia magnética, tomografía por emisión de positrones (PET) (con 18-fluoro-2-deoxyglucosa), gammagrafía ósea y marcadores tumorales específicos del tumor primario (CEA, alfa fetoproteína y hormonas séricas).

La radiografía simple de tórax es la técnica de imagen más frecuentemente utilizada en el seguimiento clínico, pero sólo detecta nódulos > 8-9 mm. Nódulos visibles en la TC no serán descubiertos en la radiografía hasta en la mitad de los casos<sup>10,11</sup>.

La TC helicoidal es la técnica de elección para la detección y el estudio (número, tamaño y localización) de las MP. Posee la capacidad de detección de nódulos de hasta 3 mm y hasta un 20-25% de nódulos no visibles en la TC convencional<sup>12</sup>. Tiene una sensibilidad del 77-84% y una especificidad del 66%<sup>13,14</sup>. La sensibilidad de la TC helicoidal depende fundamentalmente del tamaño de la lesión, de forma que es tanto menor cuanto más pequeña es ésta. Para nódulos > 10 mm la sensibilidad es del 100%, para nódulos de 6-10 mm es del 68% y para nódulos < 6 mm es del 61,5%<sup>15</sup>. Se debe realizar como máximo 4 semanas antes de la metastasectomía. Con todo, la palpación permite encontrar un 25% más de nódulos que los que detecta la TC helicoidal<sup>14,15</sup>. Las formas de presentación radiológica más frecuentes son los nódulos múltiples uni o bilaterales (75%), el nódulo o masa pulmonar única (25%) y raramente la linfangitis carcinomatosa.

La PET, aunque ha demostrado su excelente relación coste-efectividad en el algoritmo de manejo del nódulo pulmonar, ha sido cuestionada en el estudio de las MP fundamentalmente por la baja sensibilidad (30%) para detectar nódulos < 1 cm incluso con una PET/TC de fusión<sup>16</sup>. En muchos casos los pacientes tendrán una PET/TC realizada poco tiempo antes durante el estudio de la neoplasia primaria. En estos casos, la aparición de una lesión nueva en la PET/TC es altamente sospechosa de ser una metástasis. La detección de la afectación ganglionar metastásica adolece de los mismos problemas que la MP, aunque si hay un depósito sospechoso o patológico de contraste en un territorio ganglionar, éste debe biopsiarse o extirparse. Datos procedentes de 2 estudios retrospectivos<sup>17,18</sup> demuestran que la posibilidad de encontrar metástasis extratorácicas no sospechadas en estos enfermos es del 9-15%, aunque uno de ellos<sup>17</sup> advierte también de la existencia de un 8% de falsos positivos. Por tanto, aunque los datos son insuficientes, probablemente deba realizarse una PET/TC en los pacientes con MP candidatos a una resección radical para descartar tanto la afectación extratorácica como ganglionar intratorácica.

La broncoscopia puede detectar lesiones endobronquiales no visibles con otras técnicas hasta en un 2-3%. Estos hallazgos pueden modificar la extensión de la resección planificada y en algunos casos anular la intervención<sup>19</sup>. Las metástasis endobronquiales son más frecuentes en los casos de cáncer de colon, mama, células germinales, células renales y melanomas.

En el estudio preoperatorio deben incluirse también las exploraciones específicamente destinadas a confirmar que el tumor primario está controlado o es controlable. Los pacientes afectados de un carcinoma de colon deben realizarse una TC abdominopélvica, una colo-

noscopy y la determinación del CEA; en los tumores germinales la determinación de la gonadotropina coriónica humana (B-HCG), y en los tumores endocrinos una ecografía tiroidea y determinación de las hormonas correspondientes.

En la bibliografía no hay un consenso claro de cuál debe ser la frecuencia de las exploraciones que deben realizarse en el seguimiento postoperatorio de los pacientes intervenidos para la exéresis de MP. La revisión de los estudios publicados pone de manifiesto que el 50-60% de estos pacientes tendrá una nueva recidiva. Este seguimiento debería incluir las siguientes exploraciones: radiografía de tórax, TC torácica y marcadores específicos para el tumor primario (CEA sérico, CA 19-9 sérico para el cáncer de colon, B-HCG para los tumores germinales). De acuerdo con Detterbeck<sup>14</sup>, aun admitiendo que no hay datos basados en la evidencia que soporten firmemente la siguiente pauta de actuación, parece razonable realizar una TC helicoidal basal a los 2-3 meses de la resección. Después debería realizarse una TC helicoidal cada 6 meses los 2 primeros años y anual a partir de los 2 años y hasta los 5 años en los pacientes en los que se extirparon todas las lesiones encontradas mediante la palpación del pulmón. En los casos de exéresis sólo de las lesiones identificadas en las técnicas de imagen preoperatorias, debería realizarse una TC helicoidal cada 3 meses durante 1 año y después 1 cada año hasta los 5 años.

#### Abordaje quirúrgico de las metástasis pulmonares

Las vías de acceso a la cavidad torácica para la resección de las MP son fundamentalmente la toracotomía, la videotoracoscopia y la esternotomía. En la tabla 1 se comparan las diferentes características y consecuencias asociadas a las diferentes vías de acceso a la cavidad torácica.

La resección pulmonar puede ser no anatómica, en cuyo caso se realiza mediante la técnica de Perelman<sup>20</sup>, suturas mecánicas o diferentes modalidades de láser<sup>21</sup>, o anatómica (segmentectomías, lobectomías o neumonectomías). Además, hay otras técnicas no quirúrgicas de tratamiento local de las MP como la ablación percutánea mediante radiofrecuencia<sup>22</sup> o la perfusión en la arteria pulmonar de quimioterápicos<sup>23</sup>. La elección de la vía de abordaje, la técnica de resección así como el uso de métodos de localización de los nódulos, como la colocación percutánea de un arpón<sup>24</sup>, la tinción percutánea de la superficie pleural próxima al nódulo<sup>25</sup> o la utilización de ultrasonidos por videotoracoscopia<sup>26</sup>, es motivo de controversia.

En la encuesta realizada por Internullo et al<sup>27</sup> acerca de la práctica habitual de los cirujanos torácicos miembros de la European Society of Thoracic Surgeons, el 65% consideró mandatoria la palpación cuidadosa del pulmón para la localización de las metástasis mientras que el 35% consideraba la palpación pulmonar una maniobra no siempre necesaria. En cuanto a la vía de acceso a la cavidad torácica, en las metástasis unilaterales el 70% de los encuestados es partidario del acceso abierto frente al 30% que prefiere el acceso videotoracoscópico. En los casos de metástasis bilaterales la toracotomía bilateral secuencial en 2 tiempos fue la opción elegida por el 66% de los encuestados, seguida por la esternotomía (27%), la toracotomía secuencial en un solo tiempo (19%), la videotoracoscopia bilateral en 2 tiempos (12%) o

**Belda Sanchis J, Prenafeta Claramunt N, Martínez Somolinos S, Figueroa Almánzar S. [Surgery of lung metastases]. Arch Bronconeumol. 2011;47 Suppl 3:5-8.**

Documento descargado de <http://www.archbronconeumol.org> el 27/07/2011. Copia para uso personal, se prohíbe la transmisión de este documento por cualquier medio o formato.

8

J. Belda Sanchis et al / Arch Bronconeumol. 2011;47(Supl 3):5-8

en un tiempo (8%). El tipo de resección más frecuente fue la exéresis no anatómica (en cuña) en el 88% de casos, seguida de la resección de Perelman, segmentectomía anatómica y la lobectomía. Para el 66% de encuestados la necesidad de realizar una neumonectomía es una contraindicación relativa a la cirugía mientras que para el 24% es una contraindicación absoluta. La sutura mecánica es el método de exéresis utilizado por el 82% de los encuestados.

El principal punto de discusión por lo que se refiere a la vía de abordaje de las MP radica en la necesidad de palpar el pulmón y, por ende, de realizar un acceso abierto a la cavidad torácica frente a uno videotoroscópico. A priori, parece haber argumentos a favor de la palpación meticulosa del pulmón basados en la siguiente secuencia de razonamiento: la resección completa es un factor pronóstico de supervivencia importante, un abordaje abierto permite la identificación y resección de hasta un 20% de nódulos ocultos radiológicamente permitiendo, por tanto, una resección más completa; dado que el abordaje abierto ofrece una resección más completa, ofrece una mayor oportunidad de supervivencia a largo plazo y, por tanto, es el método de elección<sup>28</sup>. Sin embargo, la definición de resección incompleta no puede equipararse a la no resección de enfermedad radiológicamente no detectada (y por tanto no extirpada en una videotoroscopia), como tampoco hay una clara evidencia de que la persistencia de enfermedad oculta radiológicamente no extirpada confiera una peor supervivencia. Numerosos trabajos demuestran que las metastasectomías repetidas proporcionan tasas de supervivencia similares a las de la primera metastasectomía<sup>29</sup>.

¿Existe, por tanto, algún criterio para seleccionar los pacientes candidatos a una resección videotoroscópica inicial? Los trabajos de Mutsaerts<sup>30</sup> y de Nakajima<sup>31</sup> demostraron que no había diferencias significativas en la supervivencia en los enfermos con una metástasis única tratados mediante toracotomía frente a los tratados mediante videotoroscopia. Amparado en estos resultados, Ketchedian<sup>22</sup> propone una serie de criterios para la selección de pacientes candidatos a una resección por videotoroscopia: enfermedad primaria controlada o controlable, estudio preoperatorio con una TC helicoidal de cortes finos, 1 o 2 metástasis, paciente en condiciones de tolerar la resección pulmonar, nódulo o nódulos localizados en el tercio externo del parénquima pulmonar y todas las lesiones deben ser extirpables por videotoroscopia.

#### Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

#### Bibliografía

1. Erhunmwunsee L, D'Amico TA. Surgical management of pulmonary metastases. *Ann Thorac Surg*. 2009;88:2052-60.
2. Venuta F, Rolle A, Marco A, Martucci N, Bis B, Rocco G. Techniques used in lung metastasectomy. *J Thorac Oncol*. 2010;5 Suppl 2:S145-50.
3. Pastorino U, Buyse M, Friedel G, Ginsberg RJ, Girard P, Goldstraw P, et al. Long-term results of lung metastasectomy: prognostic analyses based on 5,206 cases. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1997;113:37-49.
4. Pfannschmidt J, Dienemann H, Hoffmann H. Surgical resection of pulmonary metastases from colorectal cancer: a systematic review of published series. *Ann Thorac Surg*. 2007;84:324-38.
5. Pfannschmidt J, Hoffmann H, Dienemann H. Reported outcome factors for pulmonary resection in metastatic colorectal cancer. *J Thorac Oncol*. 2010;5 Suppl 2:S172-8.

6. Dominguez-Ventur A, Nichols FC III. Lymphadenectomy in metastasectomy. *Thorac Surg Clin*. 2006;16:139-43.
7. Detterbeck FC. The number of metastases and its influence on outcome. *J Thorac Oncol*. 2010;5 Suppl 2:S164-5.
8. Petrella F, Chieco P, Solli F, Veronesi G, Borri A, Galetta D, et al. Which factors affect pulmonary function after lung metastasectomy? *Eur J Cardio-thorac Surg*. 2009;35:792-6.
9. Virgo KS, Naunheim KS, Johnson FE. Preoperative workup and postoperative surveillance for patients undergoing pulmonary metastasectomy. *Thorac Surg Clin*. 2006;16:125-31.
10. Ren H, Hruban RH, Kuhlman JE, Fishman EK, Wheeler PS, Zerhouni EA, et al. Computed tomography of inflation-fixed lungs: the beaded septum sign of pulmonary metastases. *J Comput Assist Tomogr*. 1989;13:411-6.
11. Lien HH, Lindsköld L, Fossa SD, AAss N. Computed tomography and conventional radiography in intrathoracic metastases from non-seminomatous testicular tumor. *Acta Radiol*. 1988;29:547-9.
12. Collie DA, Wright AR, Williams JR, Hashemi-Malayeri B, Stevenson AJM, Turnbull CM. Comparison of spiral-acquisition computed tomography and conventional computed tomography in the assessment of pulmonary metastatic disease. *Br J Radiol*. 1994;67:436-44.
13. Parsons AM, Detterbeck FC, Parker LA. Accuracy of helical CT in the detection of pulmonary metastases: is intraoperative palpation still necessary? *Ann Thorac Surg*. 2004;78:1010-8.
14. Detterbeck FC, Grodzki T, Gleeson F, Robert JH. Imaging requirements in the practice of pulmonary metastasectomy. *J Thorac Oncol*. 2010;5 Suppl 2:S134-9.
15. Margaritora S, Porziella V, D'Andrilli A, Cesario A, Galetta D, Macis G, et al. Pulmonary metastases: can accurate radiological evaluation avoid thoracotomy approach? *Eur J Cardio-thorac Surg*. 2002;21:1111-4.
16. Fortes DL, Allen MS, Lowe VJ, Shen KH, Wigle DA, Cassivi SD, et al. The sensitivity of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the evaluation of metastatic pulmonary nodules. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2008;34:1223-7.
17. Pastorino U, Veronesi G, Landoni C, Leon M, Picchio M, Solli PG, et al. Fluorodeoxyglucose positron emission tomography improves preoperative staging of resectable lung metastasis. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2003;126:1906-10.
18. Dalrymple-Hay M, Rome P, Kennedy C, Fulham M, McCaughan BC. Pulmonary metastatic melanoma—the survival benefit associated with positron emission tomography scanning. *Eur J Cardio-thorac Surg*. 2002;21:611-4.
19. Downey RJ. Surgical treatment of pulmonary metastases. *Surg Oncol Clin North Am*. 1991;8:341-54.
20. Perelman MI. Lumpectomy for lung cancer. *Chest*. 1986;89:336-7.
21. Bolle A, Pereszlenyi A, Koch R, Bis B, Baier B. Laser resection technique and results of multiple lung metastasectomies using a new 1,318 nm Nd:YAG laser system. *Lasers in Surgery and Medicine*. 2006;38:26-32.
22. Ketchedian A, Daly B, Luketich J, Fernando HC. Minimally invasive techniques for managing pulmonary metastases: video-assisted thoracic surgery and radiofrequency ablation. *Thorac Surg Clin*. 2006;16:157-65.
23. Den Hengst WA, Van Putte BP, Hendriks JMH, Stockman B, Van Boven W-JP, Weyler J, et al. Long-term survival of a phase I clinical trial of isolated lung perfusion with melphalan for resectable lung metastases. *Eur J Cardio-thorac Surg*. 2010;38:621-7.
24. Chen YR, Yeow KM, Lee JY, Su IH, Chu SY, Lee CH, et al. CT-guided hook wire localization of subpleural lung lesions for video-assisted thoracoscopic surgery (VATS). *J Formos Med Assoc*. 2007;106:911-8.
25. Willekes I, Boutros C, Goldfarb MA. VATS intraoperative tattooing to facilitate solitary pulmonary nodule resection. *J Cardiothorac Surg*. 2008;3:13-9.
26. Sortini A, Carrella G, Sortini D, Pozza E. Single pulmonary nodules: localization with intrathoracic ultrasound – a prospective study. *Eur J Cardio-thorac Surg*. 2002;22:440-2.
27. Internullo E, Cassivi SD, Van Raemdonck D, Friedel G, Treasure T; ESTS Pulmonary Metastasectomy Working Group. Pulmonary Metastasectomy. A survey of current practice amongst members of the European Society of Thoracic Surgeons. *J Thorac Oncol*. 2008;3:1257-66.
28. Naunheim KS. Thoracoscopy versus the open approach for resection of solitary pulmonary metastases. In: Ferguson M, editor. *Difficult decisions in thoracic surgery: an evidence based approach*. Springer-Verlag; 2007. p. 151-7.
29. Jaklitsch MT, Mery CM, Lukanich JM, Richards WG, Bueno R, Swanson SJ, et al. Sequential thoracic metastasectomy prolongs survival by re-establishing local control within the chest. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2001;121:657-67.
30. Mutsaerts EL, Zoetmulder FA, Meijer S, Baas P, Hart AA, Rutgers EJ. Long term survival of thoracoscopic metastasectomy vs metastasectomy by thoracotomy in patients with a solitary pulmonary lesion. *Eur J Surg Oncol*. 2002;28:864-8.
31. Nakajima J, Takamoto S, Tanaka M, Takeuchi E, Murakawa T, Fukami T. Thoracoscopic surgery and conventional open thoracotomy in metastatic lung cancer. *Surgical Endoscopy*. 2001;15:849-53.

**Prenafeta Claramunt N, Artigas Raventós V, Sebastián GG, Téllez EM, Sanchís JB. [Prognostic factors of colorectal cancer lung metastases]. Cir Esp. 2012;90(3):169-75.**

Documento descargado de <http://www.elsevier.es> el 13/03/2012. Copia para uso personal, se prohíbe la transmisión de este documento por cualquier medio o formato.

CIR ESP. 2012;90(3):169-175



CIRUGÍA ESPAÑOLA

[www.elsevier.es/cirugia](http://www.elsevier.es/cirugia)



Original

## Factores pronóstico de las metástasis pulmonares de cáncer colorrectal<sup>☆</sup>

Núria Prenafeta Claramunt<sup>a,\*</sup>, Vicenç Artigas Raventós<sup>b</sup>, Guillermo Gómez Sebastián<sup>c</sup>, Elisabeth Martínez Téllez<sup>c</sup> y Josep Belda Sanchís<sup>c</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Cirugía Torácica, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau (Unidad docente de la Universidad autónoma de Barcelona [UAB]), Mancomunidad, Hospital Universitario Mutua Terrassa-Hospital de la Santa Creu i Sant Pau-Hospital de Mar (HUMT-HSCSP-HM), Barcelona, España

<sup>b</sup> Servicio de Cirugía General y Digestiva, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España

<sup>c</sup> Servicio de Cirugía Torácica, Mancomunidad, Hospital Universitario Mutua Terrassa-Hospital de la Santa Creu i Sant Pau-Hospital de Mar (HUMT-HSCSP-HM), Barcelona, España

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:  
Recibido el 26 de septiembre de 2011  
Aceptado el 14 de noviembre de 2011  
On-line el 16 de febrero de 2012

#### Palabras clave:

Factores pronóstico  
Metástasis pulmonares  
Cáncer colorrectal

### RESUMEN

**Introducción:** El carcinoma colorrectal es la tercera neoplasia más frecuente y la segunda causa de muerte por cáncer en los países desarrollados. Aproximadamente el 10% de los pacientes con este diagnóstico desarrollan metástasis pulmonares, Si bien solo el 2-4% de ellos tienen metástasis pulmonares como única localización de recidiva.

**Objetivo:** Estudio de los factores pronóstico de las metástasis pulmonares de carcinoma colorrectal.

**Pacientes y métodos:** Estudio observacional retrospectivo de 30 pacientes afectos de metástasis pulmonares de carcinoma colorrectal intervenidos quirúrgicamente en nuestro centro desde enero de 2003 hasta diciembre de 2007.

**Resultados:** Se intervinieron un total de 30 pacientes, 19 varones (63%) y 11 mujeres (37%) con una edad media de 63,37 años (intervalo 35-82 años). La supervivencia global media fue de 36,64 meses (intervalo 18,58-54,70 meses).

Para el análisis estadístico se consideraron 13 parámetros, tanto preoperatorios como intra- y postoperatorios. En el análisis univariante, el número de metástasis superior a 3 ( $p = 0,051$ ), la bilateralidad ( $p = 0,001$ ) y la bilobularidad ( $p < 0,001$ ) fueron factores de mal pronóstico estadísticamente significativos. En el análisis multivariante, solo la bilobularidad demostró ser un factor de mal pronóstico estadísticamente significativo ( $p = 0,005$ ).

**Conclusiones:** En nuestra serie de pacientes afectos de metástasis pulmonares de carcinoma colorrectal, el número de metástasis superior a tres, la bilobularidad y la bilateralidad resultaron factores de mal pronóstico.

Dichos factores deben tenerse en cuenta en el seguimiento de estos pacientes, aunque se necesitan estudios prospectivos con mayor número de casos para confirmar dichos hallazgos.

© 2011 AEC. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

<sup>☆</sup> Este trabajo ha sido realizado en el marco del doctorado en el Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, de la Universidad Autónoma de Barcelona.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [tempelakius@gmail.com](mailto:tempelakius@gmail.com) (N. Prenafeta Claramunt).

0009-739X/\$ - see front matter © 2011 AEC. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

doi:10.1016/j.ciresp.2011.11.003

**Prenafeta Claramunt N, Artigas Raventós V, Sebastián GG, Téllez EM, Sanchís JB. [Prognostic factors of colorectal cancer lung metastases]. Cir Esp. 2012;90(3):169-75.**

Documento descargado de <http://www.elsevier.es> el 13/03/2012. Copia para uso personal, se prohíbe la transmisión de este documento por cualquier medio o formato.

170

CIR ESP. 2011;90(3):169-175

### Prognostic factors of colorectal cancer lung metastases

#### A B S T R A C T

#### Keywords:

Prognostic factors  
Lung metastases  
Colorectal cancer

**Introduction:** Colorectal cancer is the third most common neoplasia and the second cause of death due to cancer in developed countries. Approximately 10% of patients with this diagnosis develop lung metastases, although only 2-4% of them have lung metastases as the only extension location.

**Objective:** To study the prognostic factors of colorectal cancer lung metastases.

**Patients and methods:** A retrospective observational study was conducted on 30 patients with colorectal cancer lung metastases who were operated on in our hospital between January 2003 and December 2007.

**Results:** Of the 30 patients who received surgery, 19 were males (63%) and 11 were female (37%), with a mean age of 63.37 years (range 35-82 years). The mean overall survival was 36.64 months (range 18.58-54.70 months).

A total of 13 pre-, intra-, and postoperative parameters were used in the statistical analysis. In the univariate analysis, the number of metastases greater than 3 ( $P=.051$ ), whether they were bilateral ( $P=.001$ ), or bilobar ( $P<.001$ ), were statistically significant factors of a poor prognosis. In the multivariate analysis, only being bilobar was shown to be a statistically significant factor of a poor prognosis ( $P=.005$ ).

**Conclusions:** In our patient series affected by colorectal carcinoma lung metastases, the number of metastases greater than three, whether they are bilobar and bilateral, are factors of a poor prognosis.

These factors should be taken into account in the follow-up of these patients, although prospective studies with a larger number of patients are required to confirm these findings.

© 2011 AEC. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

### Introducción

El carcinoma colorrectal es la tercera neoplasia más frecuente y la segunda causa de muerte por cáncer en los países desarrollados. Aproximadamente el 10% de los pacientes con este diagnóstico desarrollan metástasis pulmonares, si bien solo el 2-4% de ellos tienen metástasis pulmonares como única localización de recidiva<sup>1</sup>.

Durante los últimos 20 años se han publicado varias series retrospectivas de pacientes con metástasis pulmonares de cáncer colorrectal. Las supervivencias globales a los 5 años descritas oscilan entre el 21 y el 56%<sup>1-4</sup>, probablemente debido a la heterogeneidad de los criterios de selección y a la variabilidad en el tratamiento multimodal realizado.

A diferencia de lo que ocurre en las metástasis hepáticas del cáncer colorrectal<sup>1</sup>, no hay aún unos factores pronósticos universalmente aceptados, debido a la discordancia en los resultados de las distintas publicaciones.

En este trabajo, hemos intentado valorar los diferentes factores pronósticos en función de la supervivencia, para distinguir cuáles nos pueden servir de ayuda de cara a la previsión de la progresión de la enfermedad y así poder focalizar mejor su tratamiento.

### Material y métodos

Se trata de un estudio observacional retrospectivo de pacientes afectos de metástasis pulmonares de carcinoma

colorrectal intervenidos quirúrgicamente en nuestro centro durante un período de cinco años. Se incluyó a todos los pacientes afectos de metástasis pulmonares de carcinoma colorrectal intervenidos quirúrgicamente en el Servicio de Cirugía Torácica del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, desde enero de 2003 hasta diciembre de 2007. En total fueron 30 pacientes; para su identificación se utilizó la base de datos informatizada del servicio, creando una base de datos propia en la que se incluyeron los valores de las distintas variables a estudiar.

Se realizó un estudio observacional retrospectivo y descriptivo-analítico de las metástasis pulmonares de cáncer colorrectal. Asimismo, se realizó una revisión de supervivencia corroborando el último control del paciente, finalizándose el período en junio de 2009. Dado que revisando los datos informatizados e historias clínicas de los pacientes, se encontraron 11 casos (un 37% del total) en los que no se conocía su estado actual, se recurrió a consultarlo telefónicamente al domicilio registrado, quedando solo como perdidos 6 casos, un 20% del total.

Para el análisis estadístico se consideraron 13 parámetros, tanto preoperatorios como intra- y postoperatorios, que configuraron los factores pronóstico a estudio.

La supervivencia global (SG) se calculó desde la fecha de la cirugía de las metástasis pulmonares hasta el éxitus del paciente o último contacto.

El intervalo libre de enfermedad (ILE) se calculó desde la fecha de intervención quirúrgica realizada con intención curativa (de la neoplasia primaria o de metástasis hepáticas previas) hasta la fecha de intervención quirúrgica de las metástasis pulmonares.

**Prenafeta Claramunt N, Artigas Raventós V, Sebastián GG, Téllez EM, Sanchís JB. [Prognostic factors of colorectal cancer lung metastases]. Cir Esp. 2012;90(3):169-75.**

Documento descargado de <http://www.elsevier.es> el 13/03/2012. Copia para uso personal, se prohíbe la transmisión de este documento por cualquier medio o formato.

CIR ESP. 2012;90(3):169-175

171

Las variables cuantitativas continuas referentes a parámetros analíticos se categorizaron según los límites de referencia de nuestro laboratorio. Se estableció *a priori* como límite de significación estadística el valor de  $p < 0,05$ .

Se utilizó el paquete informático *Statistical Package for Social Science* (SPSS) para Windows, versión 17.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, EE.UU.).

#### Estudio descriptivo

Facilitando el número de casos y su porcentaje para las variables categóricas y ordinales. Asimismo, se expresaron gráficamente sus porcentajes, mediante diagrama de barras y/o sectores; en caso de variables cuantitativas, se describieron mediante el valor promedio con su desviación estándar. En el caso de la variable edad, se expresó gráficamente mediante diagrama de caja (*boxplot*); prueba Chi cuadrado o test exacto de Fisher, para la comparación de variables cualitativas.

#### Estudio analítico

Construcción de la curva de supervivencia mediante método de Kaplan-Meier; análisis univariante de potenciales factores pronósticos de la supervivencia global mediante el test de Mantel-Cox (*log-rank*); finalmente para la aproximación multivariante, se utilizó el modelo de regresión de Cox.

### Resultados

Se incluyó en el estudio a 30 pacientes a quienes se había practicado en nuestro centro resecciones pulmonares por metástasis de cáncer colorrectal, que correspondían al 35% de todas las metástasis resecaadas. De ellos, 19 (63%) eran varones y 11 (37%) mujeres. La edad media fue de  $63,37 \pm 12,2$  años (35-82) mientras que, según rangos de edad, obtuvimos mayoría en el grupo de más de 70 años con 10 casos (33%) (fig. 1).

Respecto a la presencia de metástasis extrapulmonares, observamos la no existencia en la mayoría de los casos, hallando solo 12 casos (40%).

Un total de 8 casos (27%) fueron metástasis hepáticas, de las cuáles, 6 (20%) fueron diagnosticadas y tratadas, previo al diagnóstico de las MP, y 2 (7%) fueron sincrónicas.

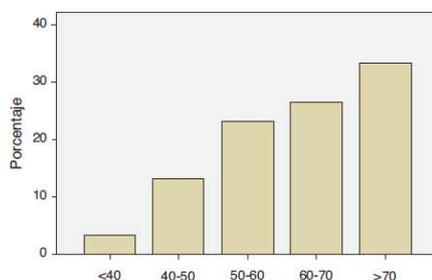


Figura 1 - Rangos de edad.

En el curso de la enfermedad, observamos otros tipos de metástasis extrapulmonares menos frecuentes, 3 casos (10%) en cerebro, 2 casos (7%) en ovario, 1 caso (3%) en glándula suprarrenal, y 1 caso (3%) en conducto espermático y teste.

La media de ILE en el momento de cirugía de MP fue de  $33,36 \pm 21,9$  meses (11,4-55,3). Si desglosamos marcando el punto de corte a los dos años, obtenemos un 67% en los casos que ha sido menos de 24 meses, contra un 33% en los que ha sido mayor.

Se realizaron un total de 30 intervenciones quirúrgicas de metástasis pulmonares, realizándose todas ellas por abordaje posterolateral: 19 (63%) resecciones atípicas (*cuña/wedge*), 5 (17%) lobectomías, 4 (13%) neumonectomías y 2 (7%) resecciones en bloque.

Un total de 19 pacientes (63%) solo requirieron una toracotomía, 10 (33%) dos y 1 (3%) hasta cuatro.

De los que requirieron una segunda toracotomía, ya fuera por recidiva metastásica, ya fuera por la presencia de metástasis bilaterales, encontramos 11 casos en los que 7 (64%) se realizaron mediante resección atípica, 3 (27%) mediante lobectomía y 1 (9%) mediante neumonectomía.

De los que requirieron una tercera toracotomía, solo un caso (100%) requirió resección atípica. Asimismo, de los que requirieron una cuarta toracotomía, solo un caso (100%) también se realizó mediante resección atípica.

El número medio de nódulos resecaados fue de  $2,10 \pm 1,6$  (1-7) y la media de metástasis resecaadas (positivas en AP) fue de  $1,87 \pm 1,4$  (1-6).

Recogimos el tamaño como el diámetro máximo encontrado en las metástasis resecaadas. Así, observamos un tamaño medio de  $2,83 \pm 2,4$  cm. Si lo dividimos con valor de corte en 4, 24 se hallan en  $<4$  cm (80%) y 6 (20%) en  $\geq 4$  cm.

La supervivencia global media (fig. 2) fue de 36,64 meses con una desviación estándar de 18,1 meses (18,58-54,70). Si desglosamos la supervivencia global al año y a los tres años, obtenemos una probabilidad de sobrevivir del 96% frente al 62%.

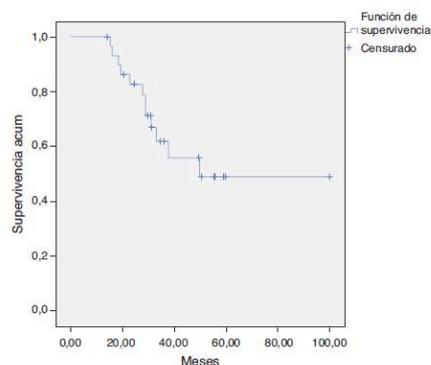


Figura 2 - Curva de supervivencia.

**Prenafeta Claramunt N, Artigas Raventós V, Sebastián GG, Téllez EM, Sanchís JB. [Prognostic factors of colorectal cancer lung metastases]. Cir Esp. 2012;90(3):169-75.**

Documento descargado de <http://www.elsevier.es> el 13/03/2012. Copia para uso personal, se prohíbe la transmisión de este documento por cualquier medio o formato.

172

CIR ESP. 2011;90(3):169-175

**Tabla 1 – Factores pronóstico estudiados**

	N	Superv. media (meses)	IC del 95%	p
<b>Edad</b>				
<70 años	17	42,95	33,88-52,03	0,726
≥70 años	13	66,44	88,52-44,36	
<b>Sexo</b>				
Hombre	19	44,73	36,54-52,93	0,665
Mujer	11	58,15	33,82-82,48	
<b>Localiz. primario</b>				
Colon	8	37,97	27,74-48,20	0,226
Recto-sigma	22	70,04	52,09-87,99	
<b>pN primario</b>				
N0	12	50,99	42,74-59,25	0,093
N1-N2	15	51,92	30,8-73,04	
<b>CEA</b>				
<5	14	44,13	34,80-53,46	0,819
≥5	15	61,45	39,41-83,49	
<b>M1 hepát. resecc.</b>				
Sí	8	42,61	29,84-55,37	0,822
No	22	64,50	47,30-81,70	
<b>Comorb. respir. (EPOC)</b>				
Sí	6	87,89	66,41-109,38	0,215
No	24	42,04	34,53-49,56	
<b>ILE</b>				
<24 meses	20	65,76	45,7-85,83	0,676
≥24 meses	10	42,28	31,49-53,07	
<b>Nº M1 pulmón</b>				
<3	24	70,74	54,71-86,77	0,051
≥3	6	28,20	22,16-34,24	
<b>Tamaño M1 mayor</b>				
<4	24	59,9	43,22-76,58	0,195
≥4	6	54,78	47,92-61,64	
<b>Bilateralidad</b>				
Sí	5	25,67	17,29-34,04	0,001
No	25	74,89	59,55-90,23	
<b>Bilobularidad</b>				
Sí	7	25,77	20,57-30,97	<0,001
No	23	75,2	58,91-91,48	
<b>Tipo de IQ M1</b>				
Resecc<	19	61,35	43,88-78,82	0,633
Resecc>	11	46,75	34,69-58,81	

CEA: antígeno carcinoembrionario; Comorb. respir.: comorbilidad respiratoria; IC: intervalo de confianza; ILE: intervalo libre de enfermedad; IQ: intervención quirúrgica; Localiz.: localización; M1 hepát. resecc.: metástasis hepáticas reseccadas; M1: metástasis; N: número de pacientes; pN: adenopatías afectas; Superv.: supervivencia.

Analizamos el valor de los diferentes factores pronósticos recogidos anteriormente, respecto a su influencia sobre la supervivencia global (tabla 1).

En el análisis univariante con los 13 factores pronóstico, mediante el test de Mantel-Cox (log-rank), se observaron estadísticamente significativas: el número de metástasis superior a 3 ( $p=0,051$ ), la bilateralidad ( $p=0,001$ ) y la bilobularidad ( $p<0,001$ ) de las metástasis (figs. 3-5).

En el análisis multivariante de los tres factores que resultaron estadísticamente significativos en el análisis univariante, mediante el modelo de regresión de Cox (método por pasos hacia adelante), se observó estadísticamente significativa solo la bilobularidad ( $p=0,005$ ) de las metástasis.

## Discusión

La resección quirúrgica de metástasis pulmonares se considera un procedimiento estándar con una morbimortalidad (0,5%-1,5%) relativamente baja<sup>5</sup>, generalmente relacionada con la cantidad de parénquima reseccado. El *International Registry of Lung Metastases* (IRLM)<sup>6</sup> recogió los datos de 5.206 pacientes intervenidos quirúrgicamente durante 40 años y estableció 4 grupos con diferente supervivencia en función de la calidad de resección, el ILE y el número de metástasis. El principal inconveniente de este estudio es que no analizaba la influencia de factores pronósticos propios de cada tumor.

**Prenafeta Claramunt N, Artigas Raventós V, Sebastián GG, Téllez EM, Sanchís JB. [Prognostic factors of colorectal cancer lung metastases]. Cir Esp. 2012;90(3):169-75.**

Documento descargado de <http://www.elsevier.es> el 13/03/2012. Copia para uso personal, se prohíbe la transmisión de este documento por cualquier medio o formato.

CIR ESP. 2012;90(3):169-175

173

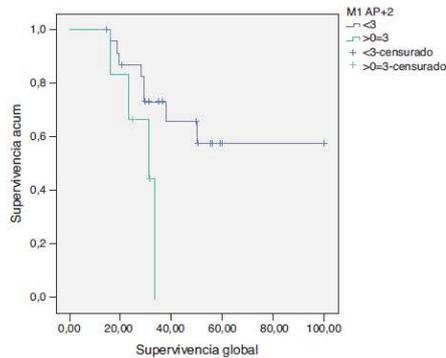


Figura 3 - Número de metástasis pulmonar mayor a 3.

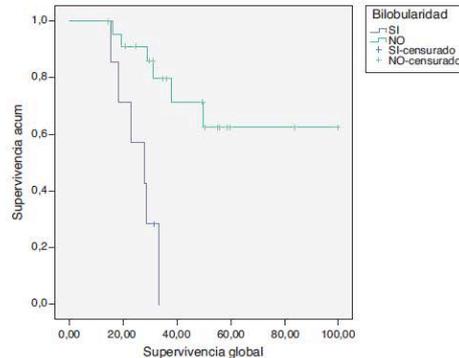


Figura 5 - Bilobularidad.

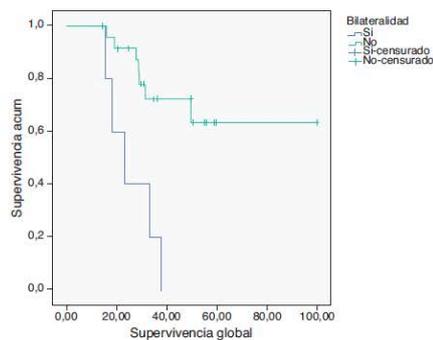


Figura 4 - Bilateralidad.

En nuestra serie obtuvimos una mediana de supervivencia global de 31,23 meses, en el rango medio de lo descrito en las series publicadas (19-41 meses)<sup>2-4,7</sup> y una supervivencia media de 36,64 meses.

Como hallazgo de mayor relevancia, observamos que la *bilobularidad* de las metástasis pulmonares es el principal factor pronóstico ( $p < 0,001$ ) y el único con significación estadística en el análisis multivariante. Este dato no concuerda con otros estudios, dado que no se incluía en su análisis.

Asimismo, los factores *bilateralidad* ( $p = 0,001$ ) y *número de metástasis pulmonares mayor a 3* ( $p = 0,051$ ), también resultaron de especial relevancia, siendo de significación estadística en el análisis univariante y no en el multivariante. De hecho, la unilateralidad fue confirmada como factor de buen pronóstico en los estudios de Chen et al.<sup>8</sup> e Inoue et al.<sup>7</sup>.

El *número de metástasis pulmonares* es uno de los factores pronósticos que conllevan más controversia. La mayoría de los estudios han determinado supervivencias con tendencias

más favorables en pacientes con metástasis pulmonares reseccadas solitarias<sup>1</sup>, aunque rara vez se ha publicado como factor pronóstico independiente.

Algo parecido ocurre con el *ILE*, que solo en alguno de los estudios se consiguió relacionar con la supervivencia en el análisis multivariante<sup>3</sup>. En nuestra serie no hemos encontrado ninguna relación significativa entre esta variable y la supervivencia global, como ocurre en el estudio de Pfannschmidt et al.<sup>9</sup>, aunque afirman que parece lógico pensar que los pacientes con metástasis pulmonares solitarias se beneficien de su resección más que aquellos con metástasis múltiples<sup>10</sup>.

Ni siquiera con la división en grupos pronóstico según *IRLM*, que incluye ambas variables, se ha podido discriminar una evolución diferente en nuestros pacientes. Por ello, creemos que su uso generalizado como factor pronóstico es cuestionable en pacientes con metástasis pulmonares de cáncer colorrectal.

El *tamaño de la metástasis pulmonar mayor*, que ha sido uno de los factores de mayor relevancia pronóstica en otras series, no resultó estadísticamente significativo en el análisis univariante ( $p = 0,195$ ) pero sí se observó una tendencia a mayor supervivencia de los pacientes con tamaño inferior a 4 cm. Dato que concuerda con el estudio realizado de Muñoz Llerena A et al.<sup>1</sup>, en el que sí se objetivaba significación estadística del mismo.

Un mayor volumen de enfermedad visible suele indicar una mayor probabilidad de presencia de enfermedad indetectable. De hecho, el tamaño tumoral se considera factor pronóstico en la gran mayoría de las neoplasias malignas y se admite como uno de los factores pronósticos en metástasis hepáticas intervenidas quirúrgicamente de cáncer colorrectal<sup>11</sup>.

El tamaño se ha relacionado con la supervivencia en otras 2 series recientes, con límites de 2,8 cm<sup>12</sup> y 3,75 cm<sup>13</sup>, razón por la cual elegimos crear el punto de corte de la variable en 4 cm. Una posible explicación para que no se haya encontrado esta asociación en publicaciones anteriores puede relacionarse con la ampliación de los criterios de selección con el consiguiente aumento del número de pacientes operados con metástasis grandes en el tiempo.

**Prenafeta Claramunt N, Artigas Raventós V, Sebastián GG, Téllez EM, Sanchís JB. [Prognostic factors of colorectal cancer lung metastases]. Cir Esp. 2012;90(3):169-75.**

Documento descargado de <http://www.elsevier.es> el 13/03/2012. Copia para uso personal, se prohíbe la transmisión de este documento por cualquier medio o formato.

174

CIR ESP. 2011;90(3):169-175

Los títulos de CEA por encima del límite normal (5 U/ml) no resultaron factor de mal pronóstico en nuestra serie ( $p = 0,819$ ). Aunque en otras series<sup>1,3,4</sup>, este sí ha sido considerado como tal.

Habitualmente, el valor sérico del CEA se considera un indicador del volumen tumoral en cáncer colorrectal, aunque no todos los tumores lo expresan; dato por el cual se podría explicar la diferencia con nuestra serie de  $n$  pequeña ( $n = 30$ ).

Descrito inicialmente por McAfee et al.<sup>14</sup>, es la variable que más se ha relacionado con la supervivencia de los pacientes con metástasis pulmonares resecaadas<sup>2-4,12,15</sup> de cáncer colorrectal.

Evalúamos también el tipo de intervención quirúrgica y la localización del tumor primario, no observándose diferencias significativamente estadísticas ( $p = 0,633$ ,  $p = 0,226$ ) en relación con la supervivencia global.

A la hora de elegir la vía de abordaje, esta debe cumplir tres requisitos: en primer lugar, debe ser lo menos agresiva posible; en segundo lugar, deber posibilitar, en la mayoría de los casos, la palpación manual y por último, debe permitir la exéresis de todas las metástasis<sup>5</sup>. En nuestro centro, se utiliza la toracotomía posterolateral como vía de elección, siendo única en las metástasis unilaterales y secuencial, en las bilaterales. Otros estudios<sup>16</sup> consideran como de elección la estemotomía media en presencia de metástasis bilaterales, y la toracotomía posterolateral para las de localización unilateral.

Sigue siendo muy discutido el papel de la videotoracosco-pia<sup>5,17</sup> en el tratamiento de las metástasis unilaterales. Muchos de los trabajos que lo desaconsejan se realizaron con aparatos de temprana generación. Merece destacar el estudio de McComarck et al.<sup>16</sup>, en el que se detecta un 56% de metástasis no diagnosticadas previamente. Creemos que estos criterios deben revisarse tras la aparición de la TC de nueva generación, sobre todo la TC helicoidal<sup>4,18</sup> de corte fino que permite caracterizar mejor la presencia y localización de las lesiones.

Otra cuestión debatida es la indicación de cirugía de las metástasis pulmonares en pacientes con afectación hepática previa o sincrónica resecaable. Aunque algunos autores han encontrado que el antecedente de metástasis hepáticas resecaadas es un factor de mal pronóstico<sup>19</sup>, los trabajos que han analizado específicamente dicha cuestión concluyen que no deben considerarse una contraindicación para la realización de cirugía pulmonar<sup>1,2,20</sup>.

En nuestros pacientes, aunque la presencia de metástasis hepáticas se asoció a una supervivencia media inferior, no resultó ser un factor pronóstico estadísticamente significativo ( $p = 0,822$ ). Consideramos, entonces, que no debe contra-indicarse la resección pulmonar por presentar el antecedente de metástasis hepáticas previas resecaadas o sincrónicas susceptibles de resección.

Como conclusiones, en nuestra serie de pacientes afectados de metástasis pulmonares de carcinoma colorrectal, en el estudio univariante, el número de metástasis superior a 3, la bilobularidad y la bilateralidad resultaron factores de mal pronóstico. En el estudio multivariante tan solo la bilobularidad demostró ser el más importante.

Si bien estos factores condicionan la supervivencia de los pacientes afectados de MPCCR, la resecaabilidad de las mismas solo debe depender de factores que impidan su resecaabilidad

(operabilidad) como son el estado general, el volumen funcional pulmonar residual, etc. Creemos que, mientras no se establezcan unos criterios universalmente aceptados que permitan seleccionar a pacientes sin posibilidades de supervivencia a largo plazo con cirugía, estas variables no se deberían utilizar para excluir a pacientes de un tratamiento quirúrgico potencialmente curativo.

En los pacientes con diferentes factores adversos, como presencia de bilateralidad, bilobularidad y número de metástasis pulmonar superior a 3, debería considerarse realizar la inclusión en protocolos de seguimiento más estrecho.

En cualquier caso, se requieren estudios prospectivos con mayor número de casos para confirmar dichos hallazgos.

#### Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

#### BIBLIOGRAFÍA

- Muñoz Llarena A, Carrera Revilla S, Gil-Negrete Laborda A, Pac Ferrer J, Barceló Galíndez R, et al. Factores pronósticos en metástasis pulmonares resecaables de carcinoma colorrectal. Arch Bronconeumol. 2007;43:309-16.
- Saito Y, Omiya H, Kohno K, Kobayashi T, Itoi K, Teramachi M, et al. Pulmonary metastasectomy for 165 patients with colorectal carcinoma: A prognosis assessment. J Thorac Cardiovasc Surg. 2002;124:1007-13.
- Rena O, Casadio C, Viano F, Cristofori R, Ruffini E, Filosso PL, et al. Pulmonary resection for metastases from colorectal cancer: factors influencing prognosis. Twenty-year experience. Eur J Cardiothorac Surg. 2002;21:906-12.
- Sakamoto T, Tsubota N, Iwanaga K, Yuki T, Matsuoaka H, et al. Pulmonary resection for metastases from colorectal cancer. Chest. 2001;119:1069-72.
- Torres Lanzas J, Ríos Zambudio A. La cirugía de las metástasis pulmonares. Arch Bronconeumol. 2002;38:403-5.
- Pastorino U, Friedel G, Buyse M, Ginsberg RJ, Girard P, Goldstraw P, et al. Long term results of lung metastasectomy: prognostic analyses base done 5206 cases. J Thorac Cardiovasc Surg. 1997;113:37-49.
- Inoue M, Ohta M, Iuchi K, Matsumura A, Ideguchi K, Yasumitsu T, et al. Benefits of surgery for patients with pulmonary metastases from colorectal carcinoma. Ann Thorac Surg. 2004;78:238-44.
- Chen F, Hanaoka N, Sato K, Fujinaga T, Sonobe M, Shoji T, et al. Prognostic factors of pulmonary metastasectomy for colorectal carcinomas. World J Surg. 2009;33:505-11.
- Pfannschmidt J, Dienemann H, Hoffmann H. Surgical resection of pulmonary metastases from colorectal cancer: A systematic review of published series. Ann Thorac Surg. 2007;84:324-38.
- Mongil Poce R, Pagés Navarrete C, Ruiz Navarrete JA, Roca Fernández J, Arrabal Sánchez R, Benítez Doménech A, et al. Análisis de supervivencia de la cirugía de resección de metástasis pulmonares de cáncer colorrectal. Arch Bronconeumol. 2009;45:235-9.
- Fong Y. Surgical therapy of hepatic colorectal metastases. Cancer J Clin. 1999;49:231-55.
- Zinck S, Kayser G, Gabius HJ, Kayser K. Survival, disease-free interval, and associated tumour features in patients with colon/rectal carcinomas and their resected intra-pulmonary metastases. Eur J Cardiothorac Surg. 2001;19:908-13.

***Prenafeta Claramunt N, Artigas Raventós V, Sebastián GG, Téllez EM, Sanchís JB. [Prognostic factors of colorectal cancer lung metastases].***

***Cir Esp. 2012;90(3):169-75.***

Documento descargado de <http://www.elsevier.es> el 13/03/2012. Copia para uso personal, se prohíbe la transmisión de este documento por cualquier medio o formato.

CIR ESP. 2012;90(3):169-175

175

13. Vogelsang H, Haas S, Hierholzer C, Berger U, Siewert JR, Präuer H. Factors influencing survival after resection of pulmonary metastases from colorectal cancer. *Br J Surg.* 2004;91:1066-71.
14. McAfee MK, Allen MS, Trastek VF, Ilstrup DM, Deschamps C, Pairetero PC. Colorectal lung metastases: results of surgical excision. *Ann Thorac Surg.* 1992;53:780-5.
15. Ayarra Jarne J, Jiménez Merchán R, Congregado Loscertales M, Girón Arjona JC, Gallardo Valera G, Triviño Ramírez AI, et al. Cirugía de las metástasis pulmonares en 148 pacientes. Análisis de sus factores pronósticos. *Arch Bronconeumol.* 2008;44:525-30.
16. Mc Comarck PM, Bains MS, Begg CB, Burt ME, Downey RJ, Panicek DM, et al. Role of video-assisted thoracic surgery in the treatment of pulmonary metastases: results of a prospective trial. *Ann Thorac Surg.* 1996;62:213-6.
17. Rivas de Andrés JJ, Freixinet Gilart J, Rodríguez De Castro F, Grupo Español de Cirugía Toracoscópica Videoasistida. Estudio multicéntrico español de cirugía videotoroscópica. *Arch Bronconeumol.* 2002;38:60-3.
18. Kołodziejski L, Góralczyk J, Dyczek S, Duda K, Nabiaek T. The role of surgery in lung metastases. *Eur J Surg Oncol.* 1999;25:410-7.
19. Okumura S, Kondo H, Tsuboi M, Nakayama H, Asamura H, Tsuchiya R, et al. Pulmonary resection for metastatic colorectal cancer: experiences with 159 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1996;112:867-74.
20. Lizasa T, Suzuki M, Yoshida S, Motohashi S, Yasufuku K, Iyoda A, et al. Prediction of prognosis and surgical indications for pulmonary metastasectomy from colorectal cancer. *Ann Thorac Surg.* 2006;82:254-60.

**ANEXO**

**Prenafeta Claramunt N, Artigas Raventós V, Sebastián GG, Téllez EM, Sanchís JB. (2012) Surgery of Pulmonary Metastases: Series of 85 Patients. Cell Dev Biol 1:107. Publ: 2012, Sep 05.**



## Research Article

## Open Access

## Surgery of Pulmonary Metastases: Series of 85 Patients

Núria Prenafeta Claramunt<sup>1\*</sup>, Vicenç Artigas Raventós<sup>2</sup>, Guillermo Gómez Sebastián<sup>1</sup>, Elisabeth Martínez Téllez<sup>1</sup> and Josep Belda Sanchís<sup>1</sup><sup>1</sup>Thoracic Surgery Department, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Commonwealth HUMT-HSCSP-HM, Barcelona, Spain<sup>2</sup>Department of General Surgery, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España, Spain

## Abstract

**Introduction:** Lung metastases are the second leading cause of lung resection, constituting 30-40% of all surgeries performed in the field of Thoracic Surgery. Resection of pulmonary metastases is an open issue that generates various controversies. Depending on the functional respiratory capacity of the pulmonary metastatic patient, may come to consider multiple surgeries in the same patient, as many as the patient is able to tolerate by his or her respiratory reserve.

**Goal:** Study of the results from surgical resection of pulmonary metastases in general and in particular those of colorectal origin.

**Patients and methods:** Descriptive and observational retrospective study of 85 patients with pulmonary metastases who underwent surgery at our centre from January 2003 to December 2007.

**Results:** Surgery was performed in 85 patients, 56 males (66%) and 29 women (34%) with a mean age of 55.14 years (range 22-82 years). The PMCRC (Pulmonary Metastases from Colorectal Cancer) correspond to 30 patients, meaning a 35% of all resected metastases. Next in frequency were the lung metastases of osteosarcoma, 16 (19%). And really close, metastases of soft tissue sarcoma, 11 (13%). The average overall survival from PM (Pulmonary Metastases) of colorectal origin was 36.64 months (range 18.58 to 54.70 months). If we break down the overall survival at one and three years, we get a probability of survival of 96% compared to 62%.

**Conclusions:** Although surgery cannot change the biological essence of the metastatic process, complete resection of pulmonary metastases in appropriated selected patients, can provide a significant increase in survival or even a complete and permanent remission of the tumor.

**Keywords:** Pulmonary metastases; Colorectal cancer

## Introduction

Pulmonary metastatic disease is a condition increasingly prevalent. This is understandable due to the whole circulatory volume flows through the lungs for their proper oxygenation, being the risk of hematogenous lung metastases (most common route of spread) really high.

Except for the primary lung malignancies, which are spread to either lung, the most common tumors affecting the pulmonary parenchyma are breast cancer, gastrointestinal tumors, kidney cancer, melanomas, sarcomas, hematological (lymphomas and leukemia's), germ cell tumors and rarely other cancers, among which are those of the ovary and thyroid.

In most cases, the control of the lung metastasis is dependent on the systemic treatment of the primary tumor. At present, there is a considerable experience in surgical resection of lung metastases. These resections are based on two objectives: the healing of disease or increased disease-free interval.

If we look historically, the surgical treatment of pulmonary metastases took place long time ago. In 1898, Gerulanos [1], reviewing the literature, found 38 published cases of tumors from the chest wall treated surgically, in which there was direct invasion of the lung parenchyma. Five of these were removed, the oldest of which was published in 1855. The first case of lung metastases (nodules remote from the primary tumor) was published in 1882 by Weinlechner [2]; this lung metastasis resection was performed as part of a chest wall resection surgery due to sarcoma.

In the following years, other cases were published showing the will of curative intent in metastatic stage of the disease. In 1926, Divis performed the first resection as a separate procedure. But not until

1971, was published the first scientific experience with clearly and defined methodological criteria, relating specifically to pulmonary metastases from osteogenic sarcoma.

According to the international consensus, the indication for surgery is set if the following requirements are met: controlled or controllable primary disease; no metastases to another level or already resected and with good response; no other treatment should provide comparable or better results, acceptable lung function; surgical risk acceptable; and resectability of all visible lesions on CT / PET and bronchoscopy.

Thus, the surgical approach must meet three objectives: be the least aggressive as possible, enable the manual exploration-palpation of the lung and injuries, and finally get resection of all metastases. The most important surgical approaches are: median sternotomy, very effective in bilateral lesions but with severe disadvantages in access of posterior located lesions and lesions located at the left lower lobe; posterolateral thoracotomy in two times, via clamshell with or without transverse sternotomy, and posterolateral thoracotomy when it is only one hemithorax.

\*Corresponding author: Núria Prenafeta Claramunt, Thoracic Surgery Department, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Commonwealth HUMT-HSCSP-HM, Barcelona, Spain, Tel: 932915972; Fax: 935565601; E-mail: [tempelakius@gmail.com](mailto:tempelakius@gmail.com)

Received August 23, 2012; Accepted September 03, 2012; Published September 05, 2012

Citation: Claramunt NP, Raventós VA, Sebastián GG, Téllez EM, Sanchís JB. (2012) Surgery of Pulmonary Metastases: Series of 85 Patients. Cell Dev Biol 1:107. doi:10.4172/2168-9296.1000107

Copyright: © 2012 Claramunt NP, et al. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

**Prenafeta Claramunt N, Artigas Raventós V, Sebastián GG, Téllez EM, Sanchís JB. (2012) Surgery of Pulmonary Metastases: Series of 85 Patients. Cell Dev Biol 1:107. Publ: 2012, Sep 05.**

Citation: Claramunt NP, Raventós VA, Sebastián GG, Téllez EM, Sanchís JB, (2012) Surgery of Pulmonary Metastases: Series of 85 Patients. Cell Dev Biol 1:107. doi:10.4172/2168-9296.1000107

Page 2 of 4

Thoracotomy has been the standard surgical approach for unilateral pulmonary metastases. Since upto 40% of patients diagnosed with unilateral pulmonary metastases, have bilateral ones when they get a surgical exploration, it has been recommended, as a strategy, their approach by median sternotomy, because this approach allows a bilateral exploration.

Bilateral thoracotomy or median sternotomy are accepted surgical approaches for bilateral pulmonary metastases. The video assisted thoracoscopy (VATS) does not allow optimal intraoperative identification of all pulmonary metastases, so this approach is not considered routinely; only in cases previously agreed and selected, this type of approach may be indicated for resection of lung metastases. Currently, there are few studies that analyze and compare the effectiveness of video surgery versus standard thoracotomy in the treatment of pulmonary metastases. Some authors recommend VATS as a diagnostic tool for metastases, especially in situations of diagnostic doubt. Others, are supporters of this approach only in situations of resection of metastatic carcinoma, never in sarcomas. An event currently under discussion is the formalization of the use of VATS for pulmonary nodules less than 3 cm and peripheral location.

The goals of surgery force us to the removal of all metastases with maximum preservation of functioning parenchyma. Therefore, the most common surgical technique is wedge excision (economic resection), also called, atypical segmentectomy; versus lobectomy (much less frequent and economical) or pneumonectomy (not economic at all and exceptional).

Thus, lung metastases are the 2<sup>nd</sup> cause of pulmonary resection, constituting 30-40% of all surgeries performed in the field of Thoracic Surgery. Resection of pulmonary M1 is an issue still open, generator of various controversies.

Depending on the residual respiratory function of the pulmonary metastatic patient, may come to consider multiple surgeries in the same patient, as many as the patient is able to tolerate, depending on their respiratory reserve. Finally, it should not be forgotten that the presence of a single pulmonary nodule in patients with a history of previous malignancies, can pose difficulties to distinguish between M1 vs. lung primary tumour, and consequently consider lung resections "at full" when they could be not necessary.

The proper oncologic resection of pulmonary metastases has shown to be associated with longer survival of patients; being surgery in some cases curative. As conditions and resection techniques have evolved, the morbidity of such surgery has declined to be able to provide improved survival for patients, with a tolerable morbidity and mortality. Finally, the contribution of systemic chemotherapeutic oncologic treatments with proven efficacy, has an impact on the overall effectiveness of the surgery, thanks to the encompassed multidisciplinary treatment.

The aim of this paper is to study the results of surgical resection of pulmonary metastases in general and in particular those of colorectal origin.

### Materials and Methods

This is a descriptive retrospective and observational study, of patients with pulmonary metastases surgically treated in our centre over a period of five years (January 2003-December 2007).

There were in total 85 patients; for identification we used the service computerized database. In addition, we conducted a review of

survival by corroborating the last control of the patient, finalizing in the period of June 2009.

Overall survival (OS) was calculated from the date of surgery of pulmonary metastases to patient death or last contact. The disease-free interval (DFI) was calculated from the performed date of surgery with curative intent (of the primary neoplasy or previous liver metastases), to the date of surgery of pulmonary metastases. The quantitative variables relating to laboratory parameters were categorized according to the reference limits of our laboratory.

We used SPSS (Statistical Package for Social Science) for Windows, version 17.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

### Descriptive study

Facilitating the number of cases and percentages for categorical and ordinal variables. Their percentages were expressed graphically by bar graph and / or sectors. In case of quantitative variables, they were described using the average value with its standard deviation. For the age variable, it was expressed graphically using box plot (boxplot). Chi square test or Fisher exact test, were used for comparison of qualitative variables.

### Results

85 patients were included into the study, who had undergone lung resection at our institution for metastasis from various types of tumours. 56 (66%) were male and 29 (34%) women. The mean age was  $55.14 \pm 15.3$  years (22-82). Thus, we can show the distribution of the different lung metastases according to the location of the primary neoplasy (Figure 1).

We note that metastases of colorectal cancer correspond to 30 patients, meaning 35% of all resected metastases. Next in frequency, we find lung metastases of osteosarcoma with 16 cases (19%). And very closely, the metastases of soft tissue sarcoma, with 11 cases (13%).

Therefore, we focussed on describing the characteristics of the PM for colorectal cancer. There were 30 patients, 19 (63%) males and 11 (37%) women, the average age of which was  $63.37 \pm 12.2$  years (35-82). According to the age rank, we obtained a majority in the group over 70 years with 10 cases (33%).

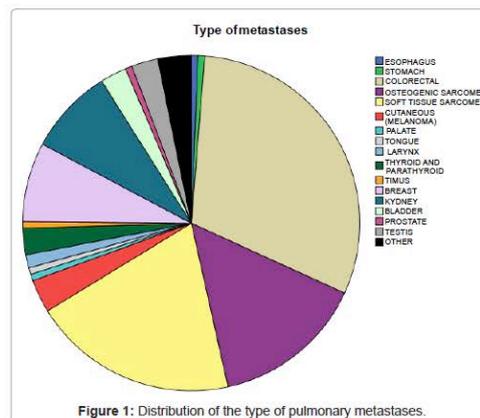


Figure 1: Distribution of the type of pulmonary metastases.

**Prenafeta Claramunt N, Artigas Raventós V, Sebastián GG, Téllez EM, Sanchís JB. (2012) Surgery of Pulmonary Metastases: Series of 85 Patients. Cell Dev Biol 1:107. Publ: 2012, Sep 05.**

Citation: Claramunt NP, Raventós VA, Sebastián GG, Téllez EM, Sanchís JB, (2012) Surgery of Pulmonary Metastases: Series of 85 Patients. Cell Dev Biol 1:107. doi:10.4172/2168-9296.1000107

Page 3 of 4

Regarding the presence of extrapulmonary metastases, we note the absence in most cases, finding only 12 cases (40%). 8 cases (27%) were liver metastases, of which 6 (20%) were diagnosed and treated prior to the diagnosis of PM, and 2 (7%) synchronous. In the course of the disease, other types of extrapulmonary metastasis are observed but less frequently, 3 patients (10%) in brain, 2 patients (7%) in the ovary, a case (3%) in adrenal gland, and a case (3%) in spermatic cord and testis.

The average DFI at the time of surgery of PM was  $33.36 \pm 21.9$  months (11.4 to 55.3). If we break down the cut off point at two years, we get a 67% of cases that have been less than 24 months, against a 33% in which the cases were higher than 24 months.

A total of 30 surgical interventions for lung metastases of colorectal origin were performed and carried out all of them by posterolateral approach. 19 (63%) were atypical resections (wedge / wedge), 5 (17%) lobectomies, 4 (13%) pneumonectomies and 2 (7%) in block resections.

19 patients (63%) only required a thoracotomy, 10 (33%) two and 1 (3%) up to four. Of those who required a second thoracotomy, either due to metastatic recurrence, or to the presence of bilateral metastases, we found 11 cases in which 7 (64%) were performed using atypical resection, 3 (27%) by lobectomy and 1 (9%) by pneumonectomy. Of those who required a third thoracotomy, only one case (100%) was performed by atypical resection. Likewise, there was only a case (100%) that required a quart thoracotomy, performed by atypical resection.

The average number of nodes removed was  $2.10 \pm 1.6$  (1-7) and the mean of resected metastases (Pathology positive) was  $1.87 \pm 1.4$  (1-6).

We collected the size and the maximum diameter found in resected metastases. Thus, we observed an average size of  $2.83 \pm 2.4$  cm. After dividing with a cut off value of 4, 24 were < 4 cm (80%) and 6 (20%)  $\geq$  4 cm.

The median overall survival (Figure 2) was 36.64 months with a standard deviation of 18.1 months (from 18.58 to 54.70). If we break down the overall survival at one and three years, we get a probability of survival of 96% compared to 62%.

## Discussion

We have wanted to review our experience with pulmonary metastasectomy and its results, given the importance of this issue in our current environment.

In the present study we found that the colorectal carcinoma as the most frequent, being 35% of our patients, similar to what happens in most studies [3]. Colorectal carcinoma is the third most common cancer and second leading cause of death by cancer in developed countries. Approximately 10% of patients with this diagnosis develop pulmonary metastases, while only 2-4% of them have lung metastases as the only location of recurrence [4].

Surgical resection of pulmonary metastases is considered a standard procedure, with a relatively low morbidity and mortality (0.5% -1.5%) [5], usually related to the amount of resected parenchyma.

We observed that pulmonary metastases are usually asymptomatic and bilateral, which is consistent with other papers, given the unusual tracheobronchial or mediastinic impairment [6]. Some authors recommend preoperative fiber optic bronchoscopy or mediastinoscopy, if central involvement is suspected or if the pulmonary metastases are adjacent to tumors that tend to the endobronchial involvement, such as breast cancer, colon or kidney [6]. However, others recommend performing this procedure as a routine [6,7]. In our center, in contrast

to primary lung cancer, it is not performed routinely, only in certain cases with suspected endobronchial involvement and bilaterality of the metastasis.

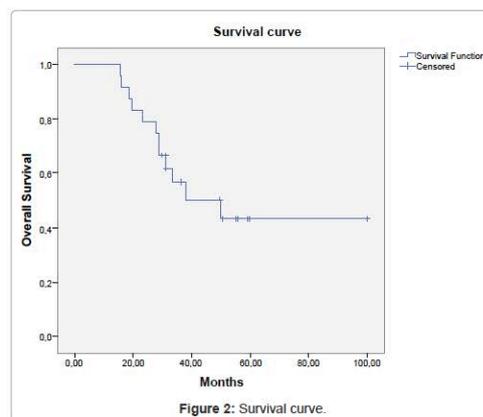
Regarding the choice of the approach, it must meet three requirements: be the less aggressive as possible; enable, in most cases, the manual palpation and allow the removal of all metastasis [5]. In our center, posterolateral thoracotomy is used as a route of choice, being unique in the unilateral metastases, and sequential in the bilateral. Other studies [8] considered technique of choice as the median sternotomy in the presence of bilateral metastases, and posterolateral thoracotomy for metastasis with unilateral location.

Role of videothoracoscopy [1,9] is discussed in the treatment of unilateral metastases. Many of the works that discourage it, were performed by early generation devices. It is worth emphasizing the study of McComarck et al. [8], which detected 56% of previously undiagnosed metastases. We believe that these criteria should be reviewed after the emergence of new generation CT scans, especially fine cut helical CT scan [10,11], that allows better characterization of the presence and location of the lesions.

Finally, commenting the review by Pfannschmidt et al. [12], in which the type of approach was not a prognostic factor. From the point of view of the type of resection and as we have seen in our series, the wedge resection is still the most common. This is due to metastases which is usually peripheral because of the higher irrigation of this area. There is evidence that major procedures like lobectomy or pneumonectomy do not improve the results [13].

Not to forget the existence of extrapulmonary metastases that confer a worse prognosis; considering concomitant resection of liver metastases [14], reports large survival benefit, something observed in 8 cases in our series.

During the last 20 years there were published reports on several retrospective series of patients with pulmonary metastases from colorectal cancer. The overall survival of 5 years was described ranging between 21 and 56% [4,9,15,16], probably due to the heterogeneity of the selection criteria and the variability in the multimodal treatment done. In our series, we obtained a median overall survival of lung metastases from colorectal origin of 31.23 months, which is in the middle range of



***Prenafeta Claramunt N, Artigas Raventós V, Sebastián GG, Téllez EM, Sanchís JB. (2012) Surgery of Pulmonary Metastases: Series of 85 Patients. Cell Dev Biol 1:107. Publ: 2012, Sep 05.***

**Citation:** Claramunt NP, Raventós VA, Sebastián GG, Téllez EM, Sanchís JB, (2012) Surgery of Pulmonary Metastases: Series of 85 Patients. Cell Dev Biol 1:107. doi:10.4172/2168-9296.1000107

Page 4 of 4

what is described in the published series (19-41 months) [9,15-17], and a median survival of 36.64 months.

We conclude that although surgery cannot change the biological essence of the metastatic process, a complete resection of pulmonary metastases in selected patients, can provide a significant increase in survival.

#### References

- Gerulanos M (1898) Eine Studie über den operativen Pneumothorax in Anschluss an einen Fall von Lungenvresektion wegen Brustsarkom. Deutsche Ztschr Chir 49: 497-536.
- Weinlechner JW (1882) To de kasuistick Tumorein on the chest wall and the treatment (resection of the ribs of the chest cavity Eroffung, partial removal of the lung) J Wien Med Wochenschr 35: 589-591.
- Tanaka Y, Maniwa Y, Nishio W, Yoshimura M, Okita Y (2008) The optimal timing to resect pulmonary metastasis. Eur J Cardiothorac Surg 33: 1135-1138.
- Muñoz Llarena A, Carrera Revilla S, Gil-Negrete Laborda A, Pac Ferrer J, Barceló Galíndez R, et al. (2007) Prognostic factors associated with resectable pulmonary metastases from colorectal cancer. Arch Bronconeumol 43: 309-316.
- Torres Lanzas J, Ríos Zambudio A (2002) Surgery for lung metastasis. Arch Bronconeumol 38: 403-405.
- Greelish JP, Friedberg JS (2000) Secondary pulmonary malignancy. Surg Clin North Am 80: 633-657.
- Quiros RM, Scott WJ (2008) Surgical treatment of metastatic disease to the lung. Semin Oncol 35: 134-146.
- McCormack PM, Bains MS, Begg CB, Burt ME, Downey RJ, et al. (1996) Role of video-assisted thoracic surgery in the treatment of pulmonary metastases: results of a prospective trial. Ann Thorac Surg 62: 213-216.
- Rivas De Andrés JJ, Freixinet Gilart J, Rodríguez De Castro F (2002) Spanish multicenter study of video-assisted thoracoscopy surgery. Arch Bronconeumol 38: 60-63.
- Sakamoto T, Tsubota N, Iwanaga K, Yuki T, Matsuoka H, et al. (2001) Pulmonary resection for metastases from colorectal cancer. Chest 119: 1069-1072.
- Koodziejski L, Góralczyk J, Dyczek S, Duda K, Nablak T (1999) The role of surgery in lung metastases. Eur J Surg Oncol 25: 410-417.
- Pfannschmidt J, Dienemann H, Hoffmann H (2007) Surgical resection of pulmonary metastases from colorectal cancer: a systematic review of published series. Ann Thorac Surg 84: 324-328.
- Rusch VW (1995) Pulmonary metastasectomy. Current indications. Chest 107: 322S-331S.
- Sternberg DI, Sonett JR (2007) Surgical therapy of lung metastases. Semin Oncol 34:186-196.
- Saito Y, Omiya H, Kohno K, Kobayashi T, Itoi K, et al. (2002) Pulmonary metastasectomy for 165 patients with colorectal carcinoma: A prognostic assessment. J Thorac Cardiovasc Surg 124:1007-1013.
- Rena O, Casadio C, Viano F, Cristofori R, Ruffini E, et al.(2002) Pulmonary resection for metastases from colorectal cancer: factors influencing prognosis. Twenty-year experience. Eur J Cardiothorac Surg 21: 906-912.
- Inoue M, Ohta M, Iuchi K, Matsumura A, Ideguchi K, et al. (2004) Benefits of surgery for patients with pulmonary metastases from colorectal carcinoma. Ann Thorac Surg 78: 238-244.

Submit your next manuscript and get advantages of OMICS Group submissions

#### Unique features:

User friendly/feasible website-translation of your paper to 50 world's leading languages  
Audio Version of published paper  
Digital articles to share and explore

#### Special features:

200 Open Access Journals  
15,000 editorial team  
21 days rapid review process  
Quality and quick editorial review and publication processing  
Indexing at PubMed (partial), Scopus, DOAJ, EBSCO, Index Copernicus and Google Scholar etc  
Sharing Options: Social Networking Enabled  
Authors, Reviewers and Editors rewarded with online Scientific Credits  
Better discount for your subsequent articles

Submit your manuscript at: <http://omicsgroup.org/editorialtracking/cell-biology/>

