

## Resección de metástasis pulmonares en cáncer colorrectal

Jorge Ramón Lucena

Profesor Titular de Cirugía. Facultad de Medicina. Universidad Central de Venezuela. Caracas. Venezuela.

### Resumen

**Objetivos.** Evaluar los factores pronósticos y definir los subgrupos de pacientes que se beneficiarán con la resección de las metástasis pulmonares.

**Pacientes y método.** Entre julio de 1978 y abril de 2004, se estudia prospectivamente a 125 pacientes con metástasis pulmonares por cáncer colorrectal que fueron sometidos a resección quirúrgica. El seguimiento promedio fue de  $32,4 \pm 3,2$  meses. Criterios de inclusión: sin recurrencia extratorácica, no más de 3 lesiones y función cardiorrespiratoria adecuada. La lobectomía fue el procedimiento más frecuente. Se realizó el análisis uni y multivariado, con un valor de  $p = 0,05$ .

**Resultados.** El 54,4% eran varones, edad de  $53,04 \pm 11,5$  años. La supervivencia a los 3 y 5 años fue del 47 y el 27%, respectivamente. El tamaño de la metástasis, la extensión de la resección y el intervalo libre de enfermedad resultaron factores independientes en relación con el pronóstico. El análisis de los subgrupos definió 2 variables relevantes para la clasificación en cuanto al pronóstico: pacientes con metástasis de tamaño igual a  $3,75 \pm 2,3$  cm, con un intervalo libre de enfermedad de más de 10 meses, y grandes metástasis e intervalo libre corto.

**Conclusiones.** El análisis de subgrupos proporciona criterios para la selección de la resecciones pulmonares en el cáncer colorrectal y permite estratificar en alto o bajo riesgo.

**Palabras clave:** Resección pulmonar. Metástasis. Alto riesgo. Lobectomía. Supervivencia. Estratificación. Factores de riesgo. Resecciones anatómicas. Recidiva.

### RESECTION OF LUNG METASTASES FROM COLORECTAL CANCER

**Objectives.** To evaluate clinically relevant prognostic factors and to define a subgroup of patients who would most benefit from resection of lung metastases.

**Patients and method.** Between July 1978 and April 2004, 125 patients with pulmonary metastases from colorectal cancer who underwent lung resections were prospectively followed-up. The median follow-up was  $32.4 \pm 3.2$  months. Patients with no evidence of extrathoracic recurrence, no more than three metastases on either side, and adequate cardiorespiratory function were eligible for surgery. The most frequent procedure was lobectomy. Univariate and multivariate analyses were performed, with a value of  $p = 0.05$ .

**Results.** A total of 54.4% of the patients were men. The median age was  $53.04 \pm 11.5$  years. Survival rates at 3 and 5 years were 47% and 27% respectively. The independent prognostic factors identified were size of metastases and extent of resection. Subgroup analysis defined two statistically relevant prognostic groups: patients with metastases sized  $3.75 \pm 2.3$  cm or less with a disease-free interval of more than 10 months and patients with larger metastases and a shorter disease-free interval.

**Conclusions.** Subgroup analysis provided criteria for the selection of patients for resection of lung metastases from colorectal cancer and differentiated between those at high and low risk of early tumor progression.

**Key words:** Pulmonary resection. Metastases. High risk. Lobectomy. Survival. Stratification. Risk factors. Anatomical resections. Recurrence.

Correspondencia: Dr. J.R. Lucena.  
Cátedra de Técnica Quirúrgica, primer piso. Instituto Anatómico José Izquierdo.  
Ciudad Universitaria. Caracas. Venezuela.  
Correo electrónico: Jorge\_lucena@yahoo.com.

Manuscrito recibido el 29-4-2005 y aceptado el 8-9-2005.

### Introducción

El 10% de los cánceres colorrectales presentan metástasis localizadas en el pulmón<sup>1,2</sup>. Las opciones de tratamiento incluyen cirugía y quimioterapia. Los criterios para la resección se basan en: tipo histológico, estado de salud, factores pronósticos (tamaño del tumor, presencia de adenopatías, estadificación TNM). Los resultados de la

TABLA 1. Variables incluidas en los análisis uni y múltiple

Tumor primario (pT <sub>1/2</sub> frente a pT <sub>3/4</sub> )
Ganglios involucrados (pN <sub>0</sub> frente a pN <sub>1/2</sub> )
Estadio tumor primario (UICC I/II frente a III/IV)
UICC I/II frente a III/IV
Localización (colon frente a recto)
Presencia de metástasis a distancia antes de las pulmonares
ILE ( $\leq 10$ frente a $> 10$ meses)
Tamaño ( $\leq 3,75$ frente a $> 3,75$ cm)
Número (1 frente a $> 2$ )
Localización (unilateral frente a bilateral)
Localización intrapulmonar (central frente a periférica)
Tipo de resección (atípica frente a anatómica)
Antígeno carcinoembrionario

pTNM: clasificación histopatológica; UICC: Unión Internacional Contra el Cáncer; ILE: intervalo libre de enfermedad.

cirugía están determinados por la recidiva local y la diseminación a distancia (metástasis). Particularmente las localizadas en el hígado y las pulmonares<sup>3</sup>. El propósito de este estudio es identificar las variables que influyen en la sobrevida luego de la resección de las metástasis pulmonares del cáncer colorrectal.

## Pacientes y método

Entre julio de 1978 y abril de 2004, se estudió prospectivamente a 125 pacientes con metástasis pulmonares de cáncer colorrectal sometidos a tratamiento quirúrgico: un 45,6% mujeres y un 54,4% varones, con una edad promedio de  $53,04 \pm 11,5$  años. Los criterios de inclusión fueron: máximo 3 metástasis, control del tumor primario y sin recurrencia. La posibilidad de realizar la resección pulmonar mediante toracotomía se valoró con la espirometría utilizando el espirómetro portátil (Survey Tach; Warren E. Collins, Inc., Braintree, Mass-Autospiro AS-300, Minato Medical Science C., Ltd., Osaka, Japón). El análisis de los gases fue realizado tomando una muestra de sangre de la arteria radial, que fue inmediatamente procesada con un autoanalizador y la presión parcial del CO<sub>2</sub> fue determinada con un oxímetro de pulso portátil.

La estadificación fue realizada según la Unión Internacional Contra el Cáncer (UICC)<sup>3</sup>; un 88% resultó pT<sub>3/4</sub>. Las adenopatías (N<sub>1/2</sub>) se detectaron en un 37,6%, sincrónicas. Un 92% de las intervenciones fueron realizadas por cirugía convencional y 10 por videocirugía<sup>3</sup>. El intervalo libre de enfermedad (ILE) fue de 30 meses.

Las metástasis "periféricas" se extirparon por resecciones atípicas en un 66,4%. Los tumores centrales por lobectomías en un 33,6%. El tamaño de las metástasis fue de media de promedio de 2,75 cm. El tiempo entre la resección y las recurrencias fue de promedio de 13,5 meses.

## Análisis estadístico

Los datos fueron analizados con el paquete estadístico BMDP Statistical Software, Los Angeles, California, Estados Unidos. La sobrevida fue calculada con la prueba de Kaplan-Meier y la diferencia entre grupos por los rangos. Las variables continuas fueron determinadas maximizando los rangos para lograr la diferenciación óptima entre alto y bajo riesgo. Las discretas fueron agrupadas en forma binaria. La prueba de Cox fue utilizada en el análisis de múltiples variables.

Se utilizó el árbol de regresión (CART) para determinar el pronóstico en los subgrupos usando las covariables. Un valor de  $p < 0,05$  fue considerado de significación.

## Resultados

Las variables analizadas se muestran en la tabla 1. La morbilidad acumulada fue del 3,2%; 2 pacientes presentaron infección de la herida, 1 hemorragia y 1 fue reintervenido.

TABLA 2. Estadificación del tumor primario

UICC	Frecuencia (%)
pT <sub>1</sub>	2 (1,6)
pT <sub>2</sub>	13 (10,4)
pT <sub>3</sub>	90 (72)
pT <sub>4</sub>	20 (16)
pN <sub>0</sub>	78 (62,4)
pN <sub>1</sub>	29 (23,2)
pN <sub>2</sub>	18 (19,4)
pM <sub>0</sub>	105 (84)
pM <sub>1</sub>	20 (16)
Estadio	
I	14 (11,2)
II	64 (51,2)
III	39 (31,2)
IV	8 (6,4)

UICC: Unión Internacional Contra el Cáncer; pTNM: clasificación histopatológica del tumor y la presencia de adenomegalias.

Tras la resección, los pacientes clasificados como pT<sub>3/4</sub> recibieron quimioterapia adyuvante, radioterapia o radioquimioterapia, 26 de ellos con ciclos de quimioterapia adyuvante (tabla 2).

## Factores pronósticos

El análisis univariable identificó los estadios (pN, pM, UICC; pTNM [tipo de tumor, adenopatías y metástasis]) como variables que afectaron al pronóstico tras la resección. pN y pM resultaron factores independientes en los análisis multivariados (tabla 3).

## Supervivencia

El promedio fue de  $62,4 \pm 3,2$  meses; al año y a los 3 años fue del 90 y el 47%, respectivamente. La predicción en 5 años fue del 27%.

Veintiocho pacientes fueron sometidos a 2 operaciones o más; la supervivencia está relacionada directamente con el tipo de intervención y duración. Las tasas a los 3 y 5 años no difirieron significativamente después de una o más resecciones.

El promedio en los pacientes sometidos a una sola intervención fue de 60 meses comparados con 16 en los pacientes sometidos a más de una ( $p = 0,004$ ).

El análisis univariado demostró que el tamaño de las metástasis (3,75 cm o menor), tipo de resección y estadificación (estadio I/II frente a III/IV) son variables de significación. La categoría pN del tumor primario estuvo en el límite de la significación estadística.

El máximo tamaño de las metástasis fue independiente en los múltiples análisis.

El análisis realizado mediante CART definió 3 subgrupos con diferente pronósticos: A: pacientes con metástasis de un diámetro de 3,75 cm o menos, ILE mayor de 10 meses, con mejor pronóstico que los pacientes; subgrupo B: con metástasis de tamaño de 3,75 cm o menos e ILE  $< 10$  meses ( $p = 0,004$ ), y C: metástasis de tamaño  $> 3,75$  cm ( $p = 0,003$ ) (fig. 1).

TABLA 3. Análisis de los factores pronósticos

	Análisis univariable p	Análisis multivariables p*	Riesgo relativo (IC del 95%)
Después de la resección del tumor colorrectal (n = 125)			
pN (pN <sub>0</sub> frente a pN <sub>1/2</sub> )	0,016	0,018	2,1 (1,1-3,8)
pM (pM <sub>0</sub> frente a pM <sub>1</sub> )	0,002	0,015	3,3 (1,3-8,4)
Estadio (I/II frente a III/IV)	0,007	0,332	-
Después de la resección de la metástasis pulmonar (n = 125)			
Tamaño máximo	0,002	0,004	2,5 (1,3 4,7)
Tipo de resección	0,004	0,006	0,4 (0,2-0,8)
Estadio (I/II frente a III/IV)	0,046	0,053	-
pN (pN <sub>0</sub> frente a pN <sub>1/2</sub> )	0,076	0,081	-
Después de la resección de metástasis pulmonares pM <sub>0</sub> = 105**			
Tamaño máximo	< 0,001	< 0,001	4,3 (2,1-8,5)
Tipo de resección	0,006	0,946	-
pN (pN <sub>0</sub> frente a pN <sub>1/2</sub> )	0,062	0,225	-
Estadio (I/II frente a III/IV)	0,062	0,225	-

\*Prueba de Cox. \*\*Sin la presencia de metástasis distantes (pM<sub>0</sub>) en el momento de realizarse la resección primaria.  
IC: intervalo de confianza.

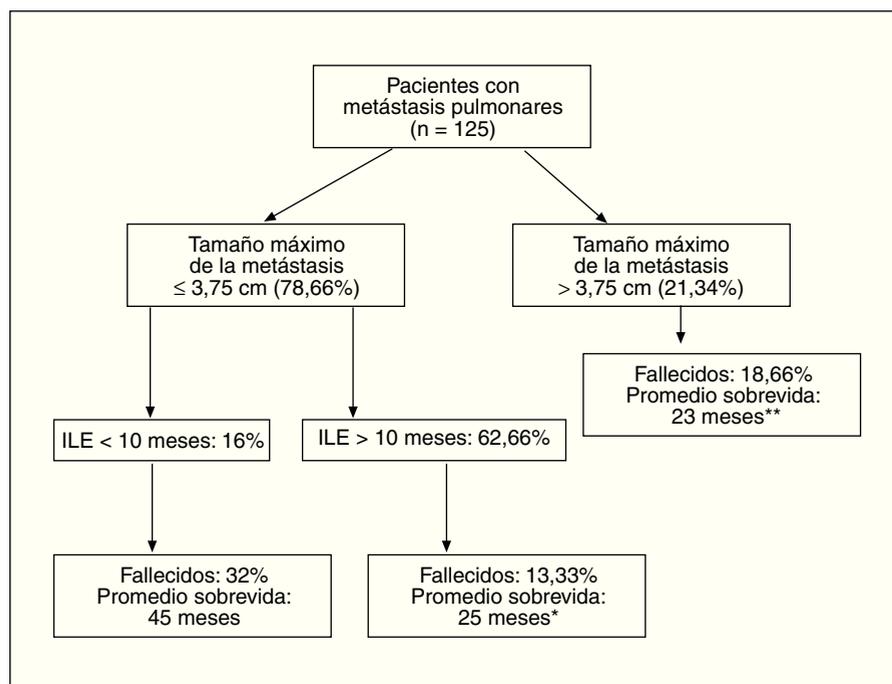


Fig. 1. Árbol de clasificación y regresión (CART); análisis de la supervivencia tras la resección de las metástasis pulmonares del cáncer colorrectal. ILE: intervalo libre de enfermedad; \*p = 0,004; \*\*p = 0,003 frente al grupo con metástasis de tamaño ≥ 3,75 e ILE > 10 meses.

### Discusión

No se han generalizado los criterios para seleccionar a los pacientes con cáncer colorrectal y metástasis pulmonares sometidos a resección, los estudios que enfocan los factores pronósticos son heterogéneos, en relación con los enfermos que deben incluirse, el tipo de intervención y los métodos estadísticos utilizados<sup>1-6</sup>.

Varios puntos de vista han de tenerse en cuenta para evaluar los factores que influyen en el pronóstico del cáncer colorrectal tras la resección de las metástasis: la resección del tumor primario y la subsecuente de las metástasis, los ganglios positivos en el estudio histológico, y las metástasis distantes que resultan ser factores pronósticos que influyen en la supervivencia<sup>7-12</sup>.

La resección completa del tumor es un factor determinante en la supervivencia. Esto se ha confirmado en los registros multivariables de la UICC para las metástasis pulmonares en el cáncer colorrectal.

El análisis univariable han demostrado que la estadificación UICC, es un predictor de los resultados, y las categorías pN tienen el doble de significación. Sin embargo, las publicaciones de Ishikawa et al<sup>12</sup> (2003) han señalado que el pronóstico está influido por las características del tumor primario, y en el multivariable, por la infiltración paralinfonodular.

Okumara et al<sup>13</sup> se refieren a la significación que tiene la clasificación Dukes. "A" en el pronóstico<sup>13</sup>. No obstante, se identifica por análisis múltiple la importancia del grado del tumor<sup>14</sup>. El análisis multivariado realizado en la presente investigación es similar al realizado por Zink et al<sup>15</sup>

y Hass et al<sup>16</sup>; el tamaño de las metástasis fue un factor predictivo en la supervivencia<sup>17,18</sup>.

La interpretación de los datos del registro internacional de las metástasis pulmonares estratifica a los pacientes en diferentes grupos de riesgo de acuerdo con su número (1, 2, 3, 4 o más)<sup>14</sup>, fallando al incluir todas las metástasis sin diferenciar el tipo de tumor primario.

Las resecciones amplias fueron realizadas para reseccionar las metástasis en el 70%, comparada con el 50% de otras series. Este alto porcentaje refleja la conducta de preservar tanto parénquima pulmonar como sea posible si se le compara con el 67% señalado en el Registro Internacional de las MT pulmonares<sup>14</sup>. El tamaño de las metástasis no determina el procedimiento quirúrgico, sino que las grandes metástasis se tratan con resecciones extraanatómicas.

El ILE es un factor importante para el pronóstico en pacientes con metástasis pulmonares menores de 3,75 cm, pero no en grupo total<sup>11,15,16</sup>.

Un 24% de los pacientes fueron sometidos a resecciones por metástasis recurrentes con un ILE de 12,5 meses, cifras comparables a las publicadas<sup>14</sup>. Nuestros resultados evidencian que los pacientes sometidos a toracotomías repetidas no tenían diferencias significativas en la supervivencia a los 3 y 5 años con aquellos en los que se realizó una intervención.

## Conclusiones

Nuestros resultados luego de las resecciones de las metástasis en el cáncer colorrectal fueron influidos independientemente por el tamaño de la metástasis y por el tipo de tumor. Subgrupos de análisis nos permitieron estratificar a los pacientes en varias categorías de acuerdo con el riesgo de recidiva del tumor tras la resección, basados en el tamaño de la metástasis y en el ILE. Este sistema puede usarse para seleccionar a los pacientes que se beneficiarán del tratamiento quirúrgico.

## Bibliografía

1. Brister SJ, De Varennes B, Gordon PH, Sheiner NM, Pym J. Contemporary operative management of pulmonary metastases of colorectal origin. *Dis Colon Rectum*. 1988;31:786-92.
2. Goya T, Miyazawa N, Kondo H, Tsuchiya R, Naruke T, Suemasu K. Surgical resection of pulmonary metastases from colorectal cancer. 10-year follow-up. *Cancer*. 1989;64:1418-21.
3. Sobin LH, Wittekind C, editors. UICC. TNM Classification of malignant tumours. 5th ed. New York: Wiley-Liss; 1997.
4. McCormack PM, Burt ME, Bains MS, Martini M, Rusch VW, Ginsberg RJ. Lung resection for colorectal metastases 10-year results. *Arch Surg*. 1992;127:1403-6.
5. Turk PS, Wanebo HJ. Results of surgical treatment of nonhepatic recurrence of colorectal carcinoma. *Cancer*. 1993;71 Suppl:4267-77.
6. Shirouzu K, Isomoto H, Hayashi A, Nagamatsu Y, Kakegawa T. Surgical treatment for patients with pulmonary metastases after resection of primary colorectal carcinoma. *Cancer*. 1995;76:393-8.
7. Ratto C, Sofo L, Ippoliti M, Merico M, Doglietto GB, Crucitti F. Prognosis factors in colorectal cancer. Literature review for clinical applications. *Dis Colon Rectum*. 1998;41:1033-49.
8. Takahashi T, Kato T, Kodaira S, Koyama Y, Sakabe T, Tominaga T. Prognosis factors of colorectal cancer. Results of multivariate analysis of curative resection cases with or without adjuvant chemotherapy. *Am J Clin Oncol*. 1996;19:408-15.
9. Hermanck P. PTNM and residual tumor classifications: problems of assessment and prognostic significance. *World J Surg*. 1995;19:184-90.
10. Pastorino U, McCormack PM, Ginsberg RJ. A new staging proposal for pulmonary metastases. The results of analysis of 5206 cases for resected pulmonary metastases. *Chest Surg Clin North Am*. 1998;8:197-202.
11. Girad P, Ducreux M, Baldeyrou P, Rougier P, Le Chevalier T, Bougaran J. Surgery for lung metastases from colorectal cancer: analysis of prognostic factors. *J Clin Oncol*. 1996;14:54-8.
12. Ishikawa K, Hashiguchi Y, Mochizuki H, Ozey Y, Ueno H. Extranodal cancer deposit at the primary tumor site and the number of pulmonary lesions are useful prognostic factors after surgery for colorectal lung metastases. *Dis Colon Rectum*. 2003;46:629-36.
13. Okumura S, Kondo H, Tsuboi M, Nakayama H, Asamura H, Tsuchiya R. Pulmonary resection for metastatic colorectal cancer: experiences with 159 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1996;112:867-74.
14. Ike H, Shimada H, Ohki S, Togo S, Yamaguchi S, Ichikawa Y. Results of aggressive resection of lung metastases from colorectal carcinoma detected by intensive follow-up. *Dis Colon Rectum*. 2002;45:468-73.
15. Zink S, Kayser G, Gabius HJ, Kayser K. Survival, disease-free interval, and associated tumor features in patients with colon/rectal carcinomas and their resected intra-pulmonary metastases. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2001;19:908-13.
16. Hass HV, Hierholzer C, Berger JR, Siewert R. Factors influencing survival after resection of pulmonary metastases from colorectal cancer. *Br J Surg*. 2004;91:1066-71.
17. Astlert VB, Coller FA. The prognostic significance of direct extension of carcinoma of the colon and rectum. *Ann Surg*. 1954;139:846-52.
18. Van Halteren HK, Van Geel AN, Hart AA, Zoetmulder FA. Pulmonary resection for metastases of colorectal origin. *Chest*. 1995;107:1526-31.