



REVISTA DE  
**PATOLOGÍA RESPIRATORIA**

www.elsevier.es/pr



**MESA DE CIRUGÍA: CIRUGÍA DE METÁSTASIS PULMONARES**

## **Metastasectomía pulmonar: ¿el número de metástasis marca diferencia en el pronóstico? ¿La metastasectomía de repetición debe ser practicada?**

**M. García-Yuste**

*Servicio de Cirugía Torácica, Hospital Clínico Universitario, Valladolid, España*

### **Introducción**

En el tratamiento quirúrgico de las metástasis pulmonares se debe tener en cuenta que el número de metástasis es un reflejo del grado de diseminación del tumor, aunque importantes y recientes experiencias permitan afirmar que la presencia de metástasis múltiples, tanto en tumores epiteliales como en sarcomas, no es una contraindicación para la metastasectomía. La resección de repetición de metástasis pulmonares es predominantemente realizada en pacientes tratados de tumores colorrectales y sarcomas, fundamentalmente jóvenes. Pacientes con constatado control del tumor primitivo, pueden ser considerados, en principio, para la práctica de metastasectomía pulmonar.

En cirugía oncológica, la resección quirúrgica de metástasis pulmonares es hoy ampliamente practicada. No obstante, solo un seleccionado grupo de pacientes es elegible para la resección, siendo alta todavía la tasa de recurrencia. En este trabajo, intentaremos precisar la influencia de distintos factores asociados con el pronóstico y, más concretamente, el significado del número de metástasis. La indicación de la metastasectomía pulmonar de repetición y su resultado, serán también analizados.

Desde 1940 a mediados de la década de 1960 la metastasectomía pulmonar fue realizada infrecuentemente y sólo en casos muy seleccionados. Por ejemplo, sólo 25 pacientes fueron tratados quirúrgicamente entre 1942 y 1962 en el Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC)<sup>1</sup>.

La indicación de la intervención no era considerada sin que existiera un largo intervalo entre la resección del tumor primitivo y la presentación de las metástasis, o al menos hasta el momento en que las metástasis eran descubiertas.

Su número debería ser menor a 3 y las lesiones estar confinadas a un solo pulmón. Similarmente, de 1942 a 1961, la Clínica Mayo recoge sus resultados en 225 operaciones de metastasectomía realizadas en 205 pacientes con enfermedad metastásica pulmonar<sup>2</sup>. Aunque el número de nódulos no fue considerado como contraindicación para la resección, se pensó que los pacientes con enfermedad bilateral tenían un peor pronóstico y por tanto no fueron tenidos en cuenta a la hora de indicar la intervención.

Más tarde, en 1970, la experiencia aportada por distintas instituciones puso de manifiesto que respecto al número de metástasis reseçadas la indicación de metastasectomía estaba siendo considerada de forma más liberal. Sin embargo, Halteren et al<sup>4</sup>, en un estudio de 38 pacientes, operados en 12 hospitales, afirman que el número de metástasis pulmonares está relacionado con el pronóstico; todos los pacientes que habían sufrido la resección de 4 o más metástasis habían tenido progresión de la enfermedad tumoral en el plazo de 16 meses, mientras que el 50% de los pacientes con menos de 4 metástasis estaban vivos y sin evidencia de enfermedad 5 años después de la metastasectomía. Los autores concluían que la metastasectomía se asociaba con buena y suficiente supervivencia y que por tanto era una opción terapéutica que se debería ofrecer a los pacientes. No obstante, debería tenerse en cuenta que el número de metástasis es un reflejo del grado de diseminación del tumor y que este hecho se asociaría con el de la supervivencia de los pacientes tratados con o sin cirugía.

Las publicaciones recientes incluyen algunas con un importante número de metastasectomías. En particular, un informe de exéresis de las metástasis pulmonares con láser permitiendo su resección con mínima pérdida de parénqui-

ma; 124 metástasis pulmonares fueron resecadas con una media de 10 por paciente<sup>5</sup>. Nosotros conocemos a través de la encuesta realizada por la European Society of Thoracic Surgeons (ESTS), que en el estado de la práctica actual de la metastasectomía en Europa, el 85% de los que respondieron a la encuesta considera que la existencia de metástasis múltiples no es una contraindicación para la metastasectomía y que ninguno piensa que sea una contraindicación absoluta<sup>6</sup>.

En relación con el cáncer colorrectal, existen muchos estudios retrospectivos a cerca del tratamiento quirúrgico de metástasis pulmonares. En una revisión sistemática de 51 publicaciones de metastasectomía por cáncer colorrectal realizada por Fiorentino<sup>7</sup>, el número de metástasis resecadas fue aportado en 38 de las publicaciones. Se pudo observar que la proporción de operaciones por metástasis múltiples se ha incrementado a lo largo del tiempo del 30 al 40%, pero en estas series la mayoría de las lesiones operadas eran metástasis únicas.

Existen pocos datos homogéneos en la literatura porque la mayor parte de los estudios relatan su experiencia en pacientes que han sufrido metastasectomía pulmonar incluyendo en su clasificación diferentes tipos histológicos. Sin embargo, estudios como el informe del International Registry of Lung Metastasis<sup>8,9</sup> muestran la distribución de las metástasis de los principales tumores malignos y la repercusión que su número tiene en la supervivencia. La comprensión de este problema ha mejorado con la aparición de trabajos específicos relatando los resultados de la metastasectomía para diferentes tipos histológicos de tumores malignos primarios<sup>10</sup>.

## Influencia del número de metástasis en la supervivencia

Hay muchos trabajos que incluyen un análisis multivariante y hemos encontrado un estudio referenciado como una revisión sistemática<sup>11</sup>. El análisis de importantes series de pacientes tratados en los últimos 25 años, muestra que la probabilidad de supervivencia a 5 y 10 años de estos pacientes varía del 35 al 45% y del 20 al 30%, respectivamente. Adicionalmente, muchos autores refieren altas tasas de supervivencia cuando existe una única lesión<sup>11,12</sup>. Sin embargo, otros<sup>3,13,14</sup> no han encontrado correlación entre la supervivencia y el número de metástasis, o su localización bilateral.

En relación con el tratamiento quirúrgico de las metástasis pulmonares de sarcomas de tejidos blandos y óseos, en la revisión de la European Organization for Research Treatment of Cancer (EORTC)<sup>15</sup>, la mayoría de los pacientes sufrieron resección de una sola lesión (53%), aunque 15% de los pacientes tenían más de 4 metástasis en el momento de la metastasectomía. El número de metástasis es de gran valor pronóstico, y lesión solitaria o bajo número de metástasis son identificados como un buen factor pronóstico en pacientes a los que se practicó una resección completa<sup>16,17</sup>. Adicionalmente, una mala supervivencia fue observada por Choong (18) en una serie de 214 pacientes cuando el tamaño de las metástasis fue  $\geq 2$  cm.

Billingsley<sup>19</sup> reporta los patrones de enfermedad y la supervivencia pos metastasectomía, de pacientes con metástasis pulmonares de sarcomas de tejidos blandos en un amplio grupo de 719 enfermos tratados en el Memorial

Sloan-Kettering Cancer. Los factores clínicos que influenciaban la supervivencia posmetástasis fueron analizados, concluyendo en que la resección de la enfermedad metastásica era el factor independiente más importante para determinar el pronóstico de los pacientes. Para pacientes tratados no quirúrgicamente, la mediana de supervivencia fue de 11 meses. Los pacientes tratados con resección quirúrgica completa tuvieron una mediana de supervivencia de 33 meses, y a 3 años la tasa de supervivencia actuarial fue del 46%. Un intervalo libre de enfermedad de más de 12 meses previo al desarrollo de las metástasis fue hallado también como un factor pronóstico favorable.

En un informe de Weiser<sup>20</sup>, el pronóstico es descrito para factores que podrían ser determinados preoperatoriamente, incluyendo tamaño de las metástasis, número, y grado histológico del tumor primario. Los pacientes que no pudieron ser completamente resecados o aquellos con numerosas, grandes metástasis y tumor primario con alto grado patológico tienen peor pronóstico y deberían ser considerados para tratamientos en investigación.

Teniendo en cuenta estos resultados, podríamos establecer que la resección completa de la enfermedad metastásica pulmonar y el número de metástasis son importantes factores para determinar el pronóstico en los pacientes tratados quirúrgicamente de metástasis pulmonares de sarcomas de partes blandas.

La quimioterapia basada en cisplatino seguida de resección quirúrgica de la enfermedad "benigna" residual, representa la secuencia al uso del tratamiento curativo para metástasis de tumores germinales no seminomatosos de origen testicular<sup>21</sup>. En contraste con lo que sucede con otros tumores primarios malignos, en los tumores de células germinales el pronóstico después de metastasectomía pulmonar parece depender más de la respuesta al tratamiento preoperatorio con quimioterapia que de factores anatómicos como el número de metástasis. No obstante, recientemente, en un amplio grupo de 134 pacientes, Kesler<sup>22</sup> encontró la edad avanzada, metástasis pulmonares frente a metástasis mediastínicas y un total de 4 o más frente a metástasis única, como los más significativos factores para predecir una baja supervivencia a largo plazo.

Tras la realización de este análisis, podríamos establecer como conclusión que el número de metástasis no es sino un reflejo del grado de diseminación del tumor, aun cuando las conclusiones de recientes e importantes trabajos permitan afirmar que la presencia de metástasis múltiples, en tumores epiteliales y sarcomas, no es una contraindicación para la metastasectomía<sup>23</sup>. El problema, como afirma Detterbeck<sup>24</sup>, es cómo identificar preoperatoriamente a los pacientes en los que la resección de las metástasis no es deseable. La discrepancia en los resultados no deja claro el hallazgo de un umbral que permita definir el número límite de metástasis para desaconsejar la metastasectomía, haciendo más previsible la posibilidad de una resección tumoral completa.

## Metastasectomía de repetición

Otro aspecto a debate en el tratamiento de las metástasis es la indicación y resultado de la metastasectomía de repetición. Como afirma Pfannschmidt<sup>25</sup>, aunque el papel de la

remetastasectomía no ha sido específicamente analizado, los avances en las técnicas quirúrgicas, los cuidados perioperatorios y la seguridad de las resecciones pulmonares han afirmado el camino hacia una más frecuente indicación de la resección metastásica de repetición. Welter<sup>27</sup> y Kim<sup>28</sup> hacen constar en su experiencia, en 39 y 69 pacientes, la ausencia de mortalidad postoperatoria en remetastasectomía por cáncer colorrectal, con hallazgo de probabilidad de supervivencia a 5 años del 53,8 y el 29%, respectivamente. Entre los factores pronósticos para predecir su resultado, Welter señala el número de metástasis pulmonares como un factor pronóstico independiente en la predicción de supervivencia, y la necesidad de un amplio estudio prospectivo para determinar la verdadera ventaja que aporta a la supervivencia la remetastasectomía pulmonar. Como afirman Migliore et al<sup>29</sup>, las recomendaciones basadas en la evidencia para la extensión del tratamiento de las metástasis pulmonares, incluida la remetastasectomía, resultan débiles. Resecciones de repetición de múltiples metástasis son predominantemente realizadas en sarcomas y tumores colorectales y fundamentalmente en pacientes jóvenes; pacientes con persistente control del tumor primitivo, pueden en principio ser considerados para remetastasectomía. Para Kandioler et al, un largo intervalo libre de enfermedad desde la resección del tumor primitivo a la primera metástasectomía, así como el transcurrido entre la primera y segunda, se asocian significativamente con buena supervivencia. Por el contrario, un intervalo libre de enfermedad menor a 6 meses entre la primera y segunda metástasectomía, se ve seguido de un pobre pronóstico. No obstante, como afirma Jaklitsch, en la metástasectomía de repetición debemos tener en cuenta que el restablecimiento del control de la enfermedad metastásica intratorácica decae en la magnitud de su beneficio después de cada intervención.

## Bibliografía

- Martini N, McCormack PM, Bains MS, Beattie EJ Jr. Surgery for solitary and multiple metastases: NY State J Med. 1978;78:1711-4.
- Thomferd NR, McCormack PM, Attiye FF. Resected pulmonary metastases from colorectal cancer. Dis Colon Rectum. 1979;22(8):553-6.
- McCormack PM, Attiye FF. Resected pulmonary metastases from colorectal cancer. Dis Colon Rectum. 1979;22:553-6.
- Halteren H, Geel A, Hart A, Zoetmulder F. Pulmonary resection for metastases of colorectal origin. Chest. 1995;107:1526-31.
- Rolle A, Pereszlenyi A, Koch R, Richard M, Baier B. Is surgery for multiple lung metastases reasonable? A total of 328 consecutive patients with multiple-laser metastasectomies with a new 1318-nm Nd:YAG laser. J Thorac Cardiovasc Surg. 2006;131:1236-42.
- Internullo E, Cassivi SD, Van Raemdonck D, Friedel G, Treasure T. Pulmonary metastasectomy: a survey of current practice amongst members of the European Society of Thoracic Surgeons. J Thorac Oncol. 2008;3:1257-66.
- Fiorentino F, Treasure T. A plea for consistency in the reporting of surgical series illustrated with an analysis of 51 follow-up reports of pulmonary metastasectomy in colorectal carcinoma. J Thorac Oncol. 2010;5(6 Suppl 2):S192-5.
- Pastorino U. History of the surgical management of pulmonary metastases and development of the International Registry. Sem Thorac Cardiovasc Surg. 2002;14:18-28.
- Pastorino U, Buyse M, Friedel G, et al. Long-term results of lung metastasectomy: prognostic analyses based on 5206 cases. J Thorac Cardiovasc Surg. 1997;113:37-49.
- Kondo H, Okumura T, Ohde Y, Nakagawa. Surgical treatment for metastatic malignancies. Pulmonary metastasis: indications and outcomes. Int J Clin Oncol. 2005;10:81-5.
- Girard P, Baldeyrou P, Le CT, Lemoine G, Tremblay C, Spielmann M, et al. Surgical resection of pulmonary metastases. Up to what number? American Journal of Respiratory & Critical Care Medicine. 1994;149:469-76.
- Inoue M, Kotake Y, Nakagawa K, et al. Surgery for pulmonary metastases from colorectal carcinoma. Ann Thorac Surg. 2000;70:280-3.
- McCormack PM, Burt ME, Bains MS, et al. Lung resection for colorectal metastases: 10-year results. Arch Surg. 1992;127:1403-6.
- Pfannschmidt J, Muley T, Hoffmann H, et al. Prognostic factors and survival after complete resections of pulmonary metastases from colorectal carcinoma: experiences in 167 patients. J Thorac Cardiovasc Surg. 2003;126:732-9.
- Van Gell AA, Pastorino U, Jauch KV, et al. Surgical treatment of lung metastases. The European Organization for research and treatment of cancer-soft tissue and bone sarcoma group study of 225 patients. Cancer. 1992;77:675-82.
- Gadd MA, Casp ES, Woodruff JM, et al. Development and treatment of pulmonary metastases in adult patients with extremely soft tissue sarcoma. Am Surg. 1993;218:705-12.
- Casson AG, Putnam JB, Natarajan G, et al. Five year survival after pulmonary metastasectomy for recurrent soft tissue sarcoma. Cancer. 1992;69:662-8.
- Choong PFM, Pritchard DJ, Rock MG, et al. Survival after pulmonary metastasectomy in soft tissue sarcomas: Prognostic factors in 214 patients. Acta Orthop Scan. 1995;66:561-8.
- Billingsley KG, Burt ME, Jara E, et al. Pulmonary metastases from soft tissue sarcoma: analysis of patterns of diseases and postmetastasis. Ann Surg. 1999;229:602-10.
- Weiser MR, Downey RJ, Leung, et al. Repeat resection of pulmonary metastases in patients with soft-tissue sarcoma. J Am Coll Surg. 2000;191:184-90.
- Horvath LG, McCaughan BC, Stockle M, et al. Resection of residual pulmonary masses after chemotherapy in patients with metastatic non-seminomatous germ cell tumours. Intern Med J. 2002;32:79-83.
- Kesler KA, Wilson JL, Cosgrove JA, et al. Surgical salvage therapy for malignant intrathoracic metastases from nonseminomatous germ cell cancer of testicular origin: analysis of a single-institution experience. J Thorac Cardiovasc Surg. 2005;130:408-15.
- García-Yuste M, Cassivi S, Paleru C. The number of pulmonary metastases: Influence on practice and outcome. J Thorac Oncol. 2010;5(6 Suppl 2):S161-3.
- Detterbeck F. The number of metastases and its influence on outcome. J Thorac Oncol. 2010;5(6 Suppl 2):S164-5.
- Pfannschmidt J, Hoffman H, Dieneman H. Reported outcome factors for pulmonary resection in metastatic colorectal cancer. J Thorac Oncol. 2010;5(6 Suppl 2):S172-8.
- Welter S, Jacobs J, Krbek T, et al. Long-term survival after repeated resection of pulmonary metastases from colorectal cancer. Ann Thorac Surg. 2007;84:203-10.
- Kim AW, Faber LP, Warren VH, et al. Repeat pulmonary resection for metachronous colorectal carcinoma is beneficial. Surgery. 2008;144:702-17; discussion 7-8.
- Migliore M, Jakovic R, Hensens AB, Klepetko W. Extending surgery for pulmonary metastasectomy. What are the limits? J Thorac Oncol. 2010;5(6 Suppl 2):S155-60.
- Kandioler D, Kromer E, Tucler H, et al. Long-term results after repeated surgical removal of pulmonary metastases. Ann Thorac Surg. 1998;65:909-12.