

Tratamiento de la enfermedad metastásica pulmonar por cáncer colorrectal

Treatment of pulmonary metastases due to colo-rectal cancer

Dr. Martín Granados García,

Dr. León Green Schenweiss

Resumen

Propósito: El propósito del presente trabajo es analizar la literatura en la búsqueda de datos pertinentes en relación al fenómeno clínico de las metástasis pulmonares por cáncer colorrectal, en especial lo relacionado a la selección de pacientes tributarios a tratamiento quirúrgico.

Sede: Hospital de tercer nivel de atención

Obtención de datos: Se analizaron las series más importantes publicadas en la literatura occidental durante la última década (21 referencias)

Selección de estudios: Se admitieron para su análisis aquellos trabajos en los que se hizo un análisis mínimo de los resultados del tratamiento y se intentó identificar factores pronóstico de sobrevida a largo plazo

Extracción de datos: Se encontró que hasta un 4% de los pacientes con cáncer colorrectal cursan con metástasis pulmonares aisladas y que, en ausencia de enfermedad a otro nivel, son candidatos a resección quirúrgica con intento curativo, produciendo en pacientes seleccionados sobrevida a largo plazo en 21 a 43%; ninguna otra modalidad terapéutica ofrece la posibilidad de curación. No todos los pacientes se benefician de la resección de las metástasis pulmonares, por ello se ha intentado identificar factores pronóstico de sobrevida a largo plazo.

Resultados: Si bien se han identificado varios factores que se asocian con mejor sobrevida en los pacientes tratados quirúrgicamente, como periodo libre de enfermedad, número de metástasis y niveles de ACE, estos no son perfectos, por lo que ningún paciente debe ser descartado *a priori* por el hecho de tener algún factor adverso.

Abstract

Objective: To analyze the literature regarding pulmonary metastases due to colorectal cancer, especially aimed at identifying patients liable to be treated surgically.

Setting: Third level health care hospital.

Data collection: We analyzed the most important series published in the Western literature during the last decade (21 references).

Selection of studies: We analyzed those studies presenting an analysis of treatment results and long-term survival prognostic factors.

Data extraction: It was found that up to 4% of colorectal cancer patients course with isolated pulmonary metastases and, in the absence of other diseases, are candidates for surgical resection with curative purposes, producing a long-term survival among the selected patients of 21 to 43%; no other therapeutic modality offers a cure. Not all patients benefit from the resection of pulmonary metastases, therefore, it has been attempted to identify the prognostic factors for long-term survival.

Results and conclusions: Although several factors have been identified to be associated with better survival rates in surgically treated patients, such as disease-free period, number of metastases and ACE levels, these are not perfect, hence, no patient should be discarded *a priori* if having an adverse factor.

División de Cirugía. Servicio de Neumología y Cirugía del Tórax. Instituto Nacional de Cancerología. México, D.F.

Recibido para publicación: 23 de agosto de 1999

Aceptado para publicación: 3 de diciembre de 1999

Correspondencia: Dr. Martín Granados García, Instituto Nacional de Cancerología. División de Cirugía. Avenida San Fernando No. 22, Tlalpan, C.P. 14000 México, D.F.

Palabras clave: Neoplasmas de colon, pulmón, metástasis pulmonar, colon.

Cir Gen 2000;22:172-176

Key words: Colon, neoplasms of colon, lung, pulmonary metastasis.

Cir Gen 2000;22:172-176

Introducción

El cáncer colorrectal representa un problema común en la práctica oncológica.¹ Se estima que un 70% de los casos se presentan como enfermedad localizada y un 30% en forma avanzada. De los pacientes tratados con enfermedad localizada, un 50% recae. El hígado y el pulmón son los órganos más frecuentemente afectados por la diseminación hematogena. De la totalidad de los pacientes sometidos a resecciones con intento curativo 10 a 20% desarrollarán en algún momento de la evolución natural metástasis pulmonares. Aproximadamente un 10% de ellos tendrán como único sitio metastásico al pulmón. Finalmente un 2 a 4% de los cánceres colorrectales recurrentes estarán confinados al pulmón.² Este último grupo, muy seleccionado, es objeto de resecciones metastásicas con intento curativo, y es objeto de esta revisión.

Se han hecho importantes contribuciones al tratamiento del cáncer colorrectal, entre ellas destacan la quimioterapia adyuvante, que ha demostrado mejorar la sobrevida de pacientes reseçados en alto riesgo de recaída. Por otra parte, la radioterapia pre o postoperatoria es capaz de disminuir la tasa de recaída local en el cáncer rectal.^{3,4} Sin embargo, la sobrevida media de los pacientes con metástasis a distancia de cáncer colorrectal, sin tratamiento, es de aproximadamente 10 meses, con una probabilidad de sobrevida menor de 5% a 5 años. En esta situación, la quimioterapia ha producido resultados desalentadores con un máximo de mejoría en la sobrevida media de 4 meses.⁵ En contraposición, la cirugía para resección de las metástasis es la única opción terapéutica que ofrece la posibilidad de curación en un grupo seleccionado de pacientes con enfermedad metastásica pulmonar; se acepta que la resección de metástasis produce cifras de sobrevida a 5 años de un 21 a 43%.^{2,6-12} A pesar de la unánime aceptación de este concepto, las indicaciones de la resección son aún objeto de controversia.

Presentación clínica

La mayoría de los pacientes con enfermedad metastásica pulmonar se encuentran asintomáticos al momento del diagnóstico, comúnmente el diagnóstico presuntivo se establece con la telerradiografía de tórax indicado o no por elevación de los niveles de ACE. Las metástasis pulmonares suelen ubicarse en

el parénquima pulmonar, pero no son infrecuentes las metástasis endobronquiales.

Ocasionalmente la aparición de una lesión solitaria en un paciente con el antecedente de cáncer colorrectal significa un segundo primario pulmonar.

Un porcentaje menor de pacientes se presenta con síntomas respiratorios atribuibles a los efectos de las metástasis, tales como tos, esputo hemoptoico y muy rara vez disnea. Los síntomas respiratorios suelen significar enfermedad broncopulmonar avanzada e incurable. La tos se explica por los efectos locales del tumor en el árbol bronquial y la disnea podría estar ocasionada por la presencia de enfermedad parenquimatosas extensa, atelectasia o derrame pleural asociados.

Es deseable contar con un diagnóstico citológico, especialmente en los nódulos periféricos *solitarios* a través de una biopsia por aspiración con aguja fina, ya que en esta situación cabe la posibilidad de un segundo primario pulmonar que requeriría un abordaje diagnóstico y terapéutico quirúrgico diferente. En caso contrario la citología no es recomendada rutinariamente.

Selección de pacientes

La completa remoción de los depósitos metastásicos en el pulmón a menudo es factible con poca morbilidad y mortalidad. Sin embargo, los pacientes en quienes se considere la resección de metástasis deben encontrarse en buenas condiciones generales, con el tumor primario controlado, con ausencia de enfermedad metastásica en otro nivel y debe existir compatibilidad de la resección planeada, dependiente del tamaño, número y localización de los depósitos metastásicos, con una función pulmonar postoperatoria calculada aceptable.^{8,12}

Los pacientes con incontables metástasis pulmonares suelen ser descartados para manejo quirúrgico, de forma similar la presencia de un derrame pleural concomitante con citología positiva para malignidad contraindica la resección quirúrgica, ya que la cavidad pleural está contaminada por células neoplásicas.

Los pacientes con sintomatología consistente en tos o hemoptoicos deberán ser sometidos a broncoscopia para documentar la presencia de las pocas frecuentes metástasis endobronquiales. De acuerdo a su extensión y localización se evaluará la factibilidad de tratamiento quirúrgico o endoscópico paliativo.

Debido a que sólo los pacientes con enfermedad confinada al pulmón y resecable son susceptibles de curación, es necesario descartar la presencia de recaída local mediante colonoscopia, y enfermedad metastásica a otro nivel, especialmente a nivel hepático, antes de considerar la resección de metástasis pulmonares. En consecuencia la TC de tórax deberá extenderse para incluir al abdomen y descartar la presencia de recaída local y metástasis hepática. Ocasionalmente se puede obtener sobrevida a largo plazo en pacientes con metástasis pulmonares y hepáticas sometidos a cirugía resectiva simultánea.¹³

La tomografía de tórax, contrastada, con ventanas para pulmón y mediastino permite evaluar la localización, número, relaciones y dimensiones de los depósitos metastásicos, información importante para el diseño de la estrategia quirúrgica.

Cabe señalar que la TC es más sensible que la telerradiografía de tórax para detectar metástasis pulmonares, sin embargo, su especificidad es menor. Corolario de esto es que la TC identifica comúnmente más lesiones que las demostradas en la telerradiografía de tórax, pero menor número que el encontrado durante la cirugía. Además se ha informado que hasta un 36% de los pacientes en los que se suponía enfermedad unilateral, en realidad cursan con enfermedad bilateral al momento de la exploración quirúrgica.

Si bien el tumor del paciente puede ser resecable en virtud de la extensión y localización de la enfermedad, podría no ser operable debido a las restricciones impuestas por enfermedades pulmonares asociadas y/o repercusiones de la enfermedad misma.

El paciente debe ser capaz de tolerar la resección del parénquima pulmonar involucrado con moderado riesgo. Para la evaluación del riesgo es preciso valorar y corregir, en la medida de lo posible, la repercusión de condiciones morbosas concurrentes. Es preciso descartar cardiopatía asociada que contraindique el procedimiento y evaluar la reserva pulmonar.

Para la evaluación inicial, especialmente si existe evidencia clínica de reserva pulmonar disminuida, se indica la gasometría arterial; los pacientes con pO_2 menor de 60 mmHg y/o PCO_2 mayor de 40 mmHg en reposo, son descartados de cualquier intento quirúrgico. Los pacientes con gasometría arterial normal son sometidos a espirometría, los pacientes con VEF1 menor de 900 ml son también descartados para cirugía, en los restantes se hace un cálculo del VEF1 *postoperatorio*, si el VEF1 es igualmente menor de 900 ml el paciente no es candidato a cirugía. Para el cálculo del VEF1 *postoperatorio* se considera que un segmento pulmonar representa poco menos del 6% del parénquima pulmonar y un porcentaje paralelo en el VEF1. Habitualmente la enfermedad es tratada con

resecciones en cuña, que representan porcentajes menores de parénquima pulmonar, sin embargo, algunos pacientes podrían requerir resecciones mayores. En los casos equívocos se recurre a la gammagrafía pulmonar ventilatoria o perfusoria para estimar mejor la contribución de cierta región pulmonar a la función ventilatoria global.¹⁴

Factores pronóstico

La utilidad de la resección metastásica es aceptada, pero las características de los pacientes con mayor probabilidad de beneficio son motivo de controversia. No todos los pacientes sometidos a una resección logran sobrevivir a largo plazo, sólo alrededor de un 30% de los pacientes sobrevivirá. Si la mayoría de los pacientes no se benefician de la metastasectomía, cabe preguntarse qué grupo de pacientes con mayor probabilidad se beneficiarían.

El análisis retrospectivo de numerosas series arroja resultados inconstantes, sin embargo, las variables con mayor frecuencia identificadas en análisis univariados y asociadas con una mayor probabilidad de beneficio son: 1) pacientes con un periodo libre de enfermedad significativo, y 2) un número pequeño de metástasis, a condición de que no exista evidencia de enfermedad metastásica a otro nivel.

El periodo libre de enfermedad que define los grupos pronóstico propuesto por diferentes autores varía, se han mencionado periodos que oscilan de uno a tres años; el razonamiento indica que a mejor periodo libre de enfermedad, mayor probabilidad de que la enfermedad pulmonar o extrapulmonar subclínica esté ausente y por lo tanto la enfermedad sea completamente reseca en el evento quirúrgico. En la experiencia de otros autores y, en contraste, cuando se comparan los pacientes en la forma de tres grupos: a) aquellos que se presentan con metástasis pulmonares en forma simultánea con el primario colorrectal; b) aquéllos cuyo periodo libre de enfermedad es menor a 12 meses y c) aquéllos con periodo libre de enfermedad superior a un año, no existen diferencias estadísticamente significativas en términos de sobrevida entre estos 3 grupos.² Otra variable identificada con frecuencia es el número de metástasis, a menor número, mayor probabilidad de sobrevida a largo plazo. El número de metástasis propuesto varía de acuerdo a diferentes autores, generalmente se manejan cifras de una a cuatro lesiones como las asociadas a mejor pronóstico. Sin embargo, a juzgar por los resultados de los análisis multivariados, no es el número de metástasis lo que limita la posibilidad de curación, sino la capacidad para lograr una resección completa, a menor número de metástasis, mayor probabilidad de reseca completamente la enfermedad.^{2,8,15}

Ocasionalmente se observan, durante la cirugía, metástasis ganglionares regionales, es decir metástasis de metástasis, el significado exacto de este fenómeno no ha sido documentado, pero los análisis univariados han encontrado que esto representa un marcador de peor pronóstico.⁶

Otro factor pronóstico importante encontrado está dado por los niveles preoperatorios de ACE. Los niveles de antígeno carcinoembrionario parecen correlacionar con el pronóstico, esto ha sido mejor documentado cuando se analizan los resultados del tratamiento de las metástasis hepáticas, pero también parece cierto en las metástasis pulmonares. En la experiencia de Girard, los niveles de ACE preoperatorios son un factor pronóstico independiente. La supervivencia a 5 años fue del 16% entre 24 pacientes con niveles preoperatorios de ACE elevados, en contraste con 47% entre 48 pacientes cuyos niveles de ACE preoperatorios eran normales.⁸ Girard y colaboradores concluyen, sin embargo, que niveles preoperatorios elevados de ACE no deben ser una contraindicación absoluta para cirugía, pero sí son indicativos de una cuidadosa búsqueda de metástasis extratorácicas y recaída local, y que el uso de quimioterapia adyuvante debe ser considerado. Cabe agregar que se ha propuesto que la tasa con la que se eleva el ACE es un indicador de la localización del sitio de recaída, ya que la tasa de crecimiento tumoral es expresión del medio donde las células metastásicas crecen.¹⁶

No se ha encontrado consistentemente que exista una diferencia en supervivencia entre pacientes con diferentes etapas al momento de la presentación. Otros factores pronóstico potenciales analizados tales como edad, sexo y sitio del tumor primario (colon o recto) no parecen influir en la supervivencia en la mayoría de las series.

Si bien ciertos parámetros señalados han sido identificados con frecuencia, no por ello son perfectos, algunos pacientes con parámetros a favor morirán a corto plazo, aun cuando hallan sido completamente resecaos, y pacientes con parámetros adversos logran con cierta frecuencia una supervivencia a largo plazo. Es decir ningún paciente deberá ser excluido **a priori** de la posibilidad de la resección de metástasis por el solo hecho de tener un parámetro adverso. Cabe agregar que las posibilidades de curación no se incrementan con la identificación y tratamiento a la brevedad, en realidad la posibilidad de curación es inherente a la enfermedad y no depende de la prontitud del tratamiento.

Enfoques quirúrgicos

El tratamiento quirúrgico de las metástasis pulmonares no es un concepto nuevo, la primera resección documentada de metástasis pulmonares fue publicada en

1939 por Barney y Churchill en una paciente con cáncer renal. Desde entonces los enfoques quirúrgicos han evolucionado considerablemente paralelamente a la evolución de la cirugía.

Con frecuencia la enfermedad metastásica pulmonar está presente en ambos pulmones, por ello es deseable explorar ambas cavidades pleurales para la resección de las metástasis en el mismo procedimiento quirúrgico. En consecuencia a menudo se recurre a la esternotomía mediana, sin embargo es una incisión incómoda para abordar las lesiones basales y posteriores, especialmente en el lado izquierdo, debido al corazón. Esta incisión tiene la ventaja de ser poco dolorosa. Alternativamente se recurre a la toracotomía bilateral trans-esternal que permite explorar y resecaar cómodamente las lesiones en cualquier punto del parénquima pulmonar, pero tiene la desventaja de una mayor morbilidad y dolor.

Una buena alternativa es la toracotomía bilateral no simultánea, que permite la exploración cómoda y resección de metástasis, pero representa dos procedimientos quirúrgicos y mayores costos.¹⁷

Generalmente las lesiones metastásicas son pequeñas y periféricas, por lo que son fácilmente resecaadas mediante resecciones en cuña, alternativamente, en las lesiones cercanas al hilio, se recurre a la disección fina con cauterio, con el objeto de evitar la distorsión de las estructuras vasculares y bronquiales principales. De cualquier forma se recomienda un margen de tejido sano de al menos un cm alrededor de la lesión.^{18,19}

Ocasionalmente cuando la lesión es grande o está en relación estrecha con un bronquio lobar se procede a la lobectomía, si con ello se obtiene la resección completa de toda la enfermedad macroscópica metastásica. Excepcionalmente podría estar indicada la neumonectomía.

Cuando se aborda la cavidad pleural debe palparse cuidadosamente todo el parénquima pulmonar para identificar la totalidad de las lesiones, ya que la resección inmediata distorsiona el tejido pulmonar y dificulta la identificación de las lesiones restantes. Es necesario palpar muy bien la cavidad pleural para identificar adenopatías hiliares o mediastinales. Si existieran adenopatías hiliares y enfermedad parenquimatosa múltiple, el paciente se considera irresecable, ya que para lograr una completa disección del hilio se requiere la neumonectomía, un precio alto por una enfermedad probablemente no curable. Cuando las adenopatías son resecaables con mínima morbilidad deben resecaarse en la forma de una linfadenectomía mediastinal.

La cirugía vídeo asistida se ha propuesto como una alternativa para la toracotomía, sin embargo es una mala alternativa, ya que es imprescindible la completa

resección de las lesiones, un objetivo no fácilmente alcanzable por vía toracoscópica debido a que no se puede palpar adecuadamente el parénquima pulmonar.²⁰

No infrecuentemente se considera la resección siempre y cuando la reserva respiratoria sea adecuada, las condiciones generales del paciente buenas y la enfermedad resecable. Se considera que podrían ser necesarias múltiples metastasectomías para alcanzar la curación permanente.²¹

Conclusión

Los pacientes con cáncer colorrectal etapa IV sin tratamiento viven unos 8 a 24 meses. No hay una sobrevida significativa a 5 años sin otra modalidad que no sea la quirúrgica. Las sobrevidas publicadas por grupos con pacientes seleccionados con cáncer colorrectal en quienes se logró la resección completa de la enfermedad metastásica alcanzan hasta un 44% a 5 años y 26% a 10 años.

Referencias

1. Secretaría de Salud. Dirección General de Epidemiología. *Registro histopatológico de las neoplasias en México*. Secretaría de Salud; México; 1996.
2. McCormack PM, Burt ME, Bains MS, Martini N, Rusch VW, Ginsbers RJ. Lung resection for colorectal metastases. 10-year results. *Arch Surg* 1992; 127: 1403-6.
3. Minsky BD. The role of adjuvant radiation therapy in the treatment of colorectal cancer. *Hematol Oncol Clin North Am* 1997; 11: 679-97.
4. Vaughn D, Haller DG. The role of adjuvant chemotherapy in the treatment of colorectal cancer. *Hematol Oncol Clin North Am* 1997; 11: 699-719.
5. Poon MA, O'Connell MJ, Moertel CG, Wieand HS, Cullinan SA, Everson LK et al. Biochemical modulation of fluorouracil: evidence of significant improvement of survival and quality of life in patients with advanced colorectal carcinoma. *J Clin Oncol* 1989; 7: 1407-18
6. 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; discussion 785-6.
7. Mountain CF, McMurtrey MJ, Hermes KE. Surgery for pulmonary metastases: a 20-year experience. *Ann Thorac Surg* 1984; 38: 323-30.
8. Girard P, Ducreux M, Baldeyrou R, Le Chevalier, Bougaran J, Lasser P. Surgery for lung metastases from colorectal cancer: analysis of prognostic factors. *J Clin Oncol* 1996; 14: 2047-53.
9. Mori M, Tomoda H, Ishida T, Kido A, Shimono R, Matsushima T, et al. Surgical resection of pulmonary metastases from colorectal adenocarcinoma. Special reference to repeated pulmonary resections. *Arch Surg* 1991; 126: 1297-1301; discussion 1302.
10. Resnard JF, Nicolosi M, Coggia M, Spaggiari L, Fourquier P, Levi JF, et al. Results of surgical treatment of lung metastases from colorectal cancers. *Gastroenterol Clin Biol* 1995; 19: 378-84.
11. van Halteren HK, van Greel AN, Hart AA, Zoetmulder FA. Pulmonary resection for metastases of colorectal origin. *Chest* 1995; 107: 1526-31.
12. 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.
13. Gough DB, Donohue JH, Trastek VA, Nagorney DM. Resection of hepatic and pulmonary metastases in patients with colorectal cancer. *Br J Surg* 1994; 81: 94-6.
14. Agusti AGN. *Funcion pulmonar aplicada*. Mosby Doyma; Madrid: 1995 p. 205-10.
15. Pass HI, Dinington JS. Metastatic cancer to the lung In: De Vita J. *Principles and practice of oncology*. 5th ed. Lippincott-Raven; Philadelphia: 1997. P. 2536.
16. Umehara Y, Kimura T, Yoshida M, Oba N, Harada V. Comparison of doubling times of serum carcinoembryonic antigen produced by various metastatic lesions in recurrent gastric and colorectal carcinomas. *Cancer* 1993; 71: 4055-9.
17. Fry WA. Thoracic incisions. *Chest Surg Clin North Am* 1995; 5: 177-88.
18. Matthey RA, Arroliga AC. Resection of pulmonary metastases. *Am Rev Respir Dis* 1993;148(6 pt1):1691-6.
19. Martini N, McCormack PM. Evolution of the surgical management of pulmonary metastases. *Chest Surg Clin North Am* 1998;8:13-27.
20. Ferson PF, Keenan RJ, Luketich JD. The role of video assisted thoracic surgery in pulmonary metastases. *Chest Surg Clin North Am* 1998; 8: 59-76.
21. Long-term results of lung metastasectomy: prognostic analyses based on 5206 cases. The International Registry of Lung Metastases. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997; 113: 37-49.

