

ONCOLOGÍA

FACTORES PRONÓSTICOS EN LA CIRUGÍA DE METÁSTASIS PULMONARES

Tamara Dixon Plumer*
Edwin Manuel Alvarado Arce**

SUMMARY

Surgical resection of pulmonary metastases is an effective therapeutic tool in certain tumors. Although hematogenous route is the most common form of metastatic spread, as there are other ways of lymphatic, retrograde fashion from the mediastinal and hilar lymph, reach the lung. Currently complete excision surgery of lung metastases is considered a standard technique in selected patients with low morbidity and an increased survival of these. Prognostic factors determining survival are: location and stage of primary tumor, disease-free interval, resectability, the degree of lymph node, the number

of operations, the number of metastasis and bilaterality, the size of the largest resected metastasis, type of resection, tumor doubling time and histological type. The histologic types most frequently causing pulmonary metastases are colorectal cancer, breast cancer, osteogenic sarcoma soft, renal cell tumors, gynecological tumors and tumors of head and neck. In these germ-cell tumors are better prognosis, and melanoma the worst.

Keywords: DFI: disease-free interval, CEA: carcino embryonic antigen, MP: Pulmonary metastasis.

Palabras clave: DFI: Intervalo libre de

enfermedad, ACE: antígeno carcino embrionario, MP: metástasis pulmonar.

INTRODUCCIÓN

Los primeros pasos en este campo se dieron a finales del siglo XIX, atribuyéndose la primera metastasectomía a Weinlechner, en 1882, como parte de la resección de un sarcoma primario de pared. La primera resección como un procedimiento separado fue realizada por Divis en 1926. En la actualidad está ampliamente aceptado que en pacientes con MP resecables y ausencia de depósitos metastásicos extra torácicos, la resección completa consigue mejorar la supervi-

*Médico General, Hospital Tony Facio Castro de Limón, Correo: tdixon2009@hotmail.com, Teléfonos: 89191879 – 83013568.

**Profesor de Cirugía de la Universidad de Costa Rica y UCIMED, Jefe de clínica del Servicio de Cirugía de Tórax y Cardiovascular del Hospital México de C.C.S.S., Correo: ed-malva@hotmail.com

vencia independientemente de la histología, superando en algunos casos los resultados obtenidos en el tratamiento quirúrgico del cáncer de pulmón. Incluso en pacientes muy seleccionados con metástasis extra pulmonares controladas o resecaadas, se puede considerar que si extirpamos una MP solitaria podríamos conseguir el control de la enfermedad.

GENERALIDADES

La resección quirúrgica de MP constituye un arma terapéutica eficaz en ciertos tumores. Aunque la vía hematogena es la forma más frecuente de diseminación metastásica, existen otras vías como la linfática que de, manera retrógrada desde los ganglios mediastínicos e hiliares, alcanzan el pulmón. (18). Actualmente la cirugía de escisión completa de MP se considera una técnica habitual, en pacientes seleccionados, con una baja morbi-mortalidad y con un incremento de la supervivencia de los mismos (19, 9).

FACTORES PRONÓSTICOS

a- Localización y estadio del tumor primario
Según estudios ni la localización anatómica ni el grado de invasión local han demostrado tener influencia en los resultados de la metastasectomía (22).

b- Intervalo libre de enfermedad
Se considera que cuanto más largo sea el período entre el control del tumor primario y la aparición de MP, mejores resultados obtendremos con la cirugía (22).

c- Resecabilidad

La posibilidad de extirpar completamente las lesiones metastásicas es uno de los factores pronósticos que más claramente afectan a la supervivencia (31).

d- Afectación ganglionar

La afectación metastásica de ganglios hiliares y mediastínicos es rara y se asocia con un peor pronóstico (31).

e- Número de operaciones

Los resultados de la supervivencia tras una segunda metastasectomía son sorprendentemente buenos, ya que superan incluso a los obtenidos con una sola operación (31).

f- Número de metástasis y bilateralidad

Aunque usualmente un mayor número de metástasis implica un peor pronóstico, este factor no debería contraindicar, por sí solo, la extirpación si los criterios mínimos se cumplen. Se confirma que la bilateralidad no es por sí sola un factor que afecte significativamente a la supervivencia (31,24).

g- Tamaño de la mayor metástasis resecaada

Algunos autores encuentran una clara relación entre el tamaño de la lesión y la supervivencia con un peor pronóstico para las lesiones

más grandes (24).

h- Tipo de resección

Según estudios se encuentran diferencias significativas en la supervivencia, cuando se comparan el grupo de pacientes a los que se les ha realizado una resección segmentaria o en cuña, con los pacientes sometidos a lobectomía o neumonectomía. Sin embargo, la extensión de la resección viene habitualmente dictada por factores como la situación hilar y el tamaño, que por sí solos pueden afectar a la supervivencia (24).

i- Tiempo de duplicación tumoral

En general, un período de duplicación corto se asocia a un peor pronóstico (25).

j- Tipo histológico

Los tumores germinales son los de mejor pronóstico y los melanomas, los de peor.

CÁNCER COLORECTAL

La resección pulmonar es el tratamiento más efectivo disponible para las MP colorectal. El intervalo para el desarrollo de MP de cáncer colorectal primario y el modo de operación son factores pronósticos independientes de supervivencia. Con respecto a la supervivencia libre de enfermedad, el intervalo entre la resección inicial del cáncer colorectal y MP siguiente se consideran como factores pronósticos (11).

Una supervivencia significativamente más larga, se observó en pacientes con un nivel en suero pre-toracotomía de ACE normal ($\leq 4,2$ ng) (9,10); los Duques fases A o B del tumor primario, DFI > 36 meses (17). Según los estudios, hubo una recurrencia significativamente mayor en los pacientes sin afectación ganglionar torácica en comparación con los pacientes con MP y/o metástasis en los ganglios linfáticos mediastínicos. Además del estadio del tumor primario, la resección completa fueron factores pronósticos significativos en la supervivencia (20,14). Como factores pronósticos de recidiva después de MP, se observó que la edad menor de 65 años, sexo femenino, DFI menos de 1 año, y el número de metástasis mayor de tres puede predecir la recurrencia (12).

MAMA

La práctica actual de metastasectomía pulmonar por cáncer de mama está bien justificada cuando se encuentra menos de cuatro metástasis pulmonar o un DFI de más de 3 años, los cuales son significativamente favorables factores pronósticos de supervivencia global (3). Según el análisis, el estado del receptor de estrógeno fue importante para el pronóstico. Se observa que los pacientes con receptores positivos tuvieron una supervivencia signi-

cativamente mayor, en comparación con los que tenían receptores negativos (29). Con respecto al beneficio de la cirugía en pacientes con MP de carcinoma de mama. Se demuestra que los pacientes con un intervalo DFI ≤ 3 años y / o la mayor metástasis > 20 mm, tienen una supervivencia inferior con respecto a los pacientes con ninguno de estos factores de mal pronóstico (21).

MELANOMA

Los resultados de los pacientes con melanoma metastásico son pobres. La supervivencia postmetastasectomía se correlacionó con la edad y el número de MP (23). La cirugía se asoció con una ventaja de supervivencia de 12 meses para los pacientes con un DFI más de 5 años y de 10 meses para los pacientes sin metástasis extra torácica (23). Entre los predictores significativos de la supervivencia se incluyó el tipo histológico nodular, DFI, número de MP (10,1), presencia de metástasis extra torácica (16) y el rendimiento de la metastasectomía pulmonar. Una metástasis solitaria (1) también se considera como un factor importante predictivo de supervivencia.

SARCOMAS

Los sarcomas, tienen una propensión a producir sólo MP. La

presencia de metástasis extra pulmonares de tumores sarcomatosos ha sido tradicionalmente una contraindicación para la resección de las MP. No obstante, estudios recientes comprueban que la supervivencia a largo plazo se puede lograr cuando una resección completa es posible tanto para la MP y extra pulmonar (2,26). La resección completa y el DFI son los factores más predictivos de supervivencia prolongada (2,28). Los datos sugieren que los pacientes más susceptibles de beneficiarse de metastasectomía pulmonar de sarcoma de tejidos blandos no tienen la recurrencia del tumor antes de la MP. Sin embargo, los pacientes con metastasectomía a repetición para MP recurrentes también presentaron una supervivencia significativamente más larga (4,2). Con respecto a las MP de sarcomas de hueso se demostró que el DFI entre el tratamiento del tumor óseo primario de pulmón y metastasectomía primera y el DFI entre la cirugía de pulmón primera y segunda fueron identificados como los únicos factores pronóstico (6).

TUMORES DE CÉLULAS RENALES

Tanto el tamaño de la lesión metastásica y la afectación de los ganglios linfáticos son importantes factores de pronóstico. La inmu-

noterapia no mejoró la supervivencia. La supervivencia depende de la resección completa de la enfermedad pulmonar y la reserva pulmonar adecuada (30). Se observó, además, que los pacientes con metástasis solitaria tuvieron una sobrevida mayor que los pacientes con más de una metástasis única (8).

TUMORES GINECOLÓGICOS

La MP en las neoplasias malignas del útero es un tratamiento seguro y aceptable para mejorar la supervivencia. La supervivencia mejoró significativamente en aquellos pacientes con un DFI de 12 meses o más, tumor primario localizado en el cuello del útero, los que tienen un número de metástasis resecaadas menor a 4, y tumores de tamaño menor o igual a 3 cm. Estos son buenos candidatos para este tratamiento si hay buen control del tumor primario y sin metástasis extra pulmonares (13). En los pacientes con cáncer de cuello uterino con metástasis pulmonar después del tratamiento inicial (histerectomía radical o radioterapia), se puede esperar supervivencia libre de enfermedad a largo plazo después de metastasectomía pulmonar cuando hay dos o menos metástasis y diagnóstico de cáncer de células escamosas (33). La MP en leiomiomatosis benigna (BML) es un raro trastorno de las células

lisas del músculo del pulmón. La opción de tratamiento predominante es la escisión de los nódulos y la terapia hormonal a largo tiempo. La resección de las masas tumorales es preferible para evitar complicaciones (7).

TUMORES DE CABEZA Y CUELLO

El pulmón es el órgano principal de metástasis a distancia de la cabeza y cuello, y metastasectomía pulmonar está indicado para casos seleccionados. Según los estudios el sexo masculino, cáncer de la cavidad oral, metástasis en los ganglios linfáticos, y la resección incompleta fueron factores de mal pronóstico para las metástasis pulmonares, pero no hay el potencial para un buen resultado quirúrgico en pacientes seleccionados cuidadosamente (27). Incluso en pacientes con lesiones pulmonares múltiples o bilaterales después del tratamiento curativo de un tumor primario, se debe realizar resección completa de la metástasis (32,33).

CONCLUSIONES

Gracias al progreso de las técnicas diagnósticas, anestésicas y quirúrgicas, la toracotomía para la resección quirúrgica de nódulos pulmonares representa un abordaje útil en pacientes con neoplasias con compromiso pulmonar. Este

abordaje se emplea en pacientes seleccionados en función de sus reservas funcionales, el tipo de tumor primario, la rapidez de la evolución y el modo de presentación de la metástasis. Por lo tanto, los pacientes con metástasis pulmonares resecaables, y que cumplen los criterios mínimos expuestos anteriormente, deberían someterse a cirugía para conseguir aumentar la supervivencia y, en algunos casos, la curación.

RESUMEN

La resección quirúrgica de las metástasis pulmonares es una herramienta terapéutica eficaz en ciertos tumores. Aunque la vía hematogénea es la forma más común de metástasis, ya que hay otras formas de la moda linfático, retrógrada de los ganglios linfáticos mediastínicos y biliares, alcanzar el pulmón. En la actualidad la cirugía de exéresis completa de metástasis pulmonares se considera una técnica estándar en pacientes seleccionados con una baja morbilidad y un aumento de la supervivencia de éstos. Los factores pronósticos que determinan la supervivencia son: localización y el estadio del tumor primario, intervalo libre de enfermedad, la reseabilidad, el grado de los ganglios linfáticos, el número de operaciones, el número de metástasis y la bilateralidad, el tamaño de la metástasis mayor resecaada, tipo de resección, tiempo

de duplicación tumoral y tipo histológico. Los tipos histológicos que causan con mayor frecuencia metástasis pulmonar son: cáncer colorectal, cáncer de mama, sarcomas blandos y osteogénicos, tumores de células renales, tumores ginecológicos y los tumores de cabeza y cuello. De estos los tumores germinales son los de mejor pronóstico y los melanomas, los de peor.

BIBLIOGRAFÍA

- 1- Andrews S, Robinson L, A Cantor, DeConti RC. Survival after surgical resection of pulmonary metastases isolated from malignant melanoma. *Cancer Control*. 2006 Jul; 13 (3) :218-23.
- 2- A Rehders, Hosch SB, Scheunemann P, Stoecklein NH, Knoefel WT, Peiper M. Benefit of surgical treatment of pulmonary metastases in soft tissue sarcoma. *Arch Surg*. 2007 Jan; 142 (1) :70-5, discussion 76.
- 3- Chen F, Fujinaga T, Sato K, Sonobe M, Shoji T, Sakai H, Miyahara R, Bando T, Okubo K, Hirata T, Toi M, H Date. The clinical features of surgical resection of pulmonary metastases of breast cancer. *Eur J Surg Oncol*. 2009 Apr; 35 (4) :393-7. Epub 2008 Jun 18.
- 4- Chen H, Fujinaga T, Sato K, Sonobe M, Shoji T, Sakai H, Miyahara R, Bando T, Okubo K, T Hirata, H. Importance of tumor recurrence before pulmonary metastasis in pulmonary metastasectomy for soft tissue sarcoma. *Eur J Surg Oncol*. 2009 Jun; 35 (6) :660-5. Epub 2008 Sep 6.
- 5- Chen M, Sonobe M, Sato K, Fujinaga T, Shoji T, Sakai H, Miyahara R, Bando T, Okubo K, T Hirata, H. Pulmonary resection of metastatic head and neck. *World J Surg*. 2008 Aug; 32 (8) :1657-62.
- 6 - Garcia Franco, Torre W, Tamura A, Guillén-Grima F, San Julian M, Martín-Algarra S, Pardo FJ. Long-term results after resection for bone sarcoma pulmonary metastases. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2009 Dec 18.
- 7- Hoetzenecker K, Ankersmit HJ, Aigner C, Lichtenauer M, Kreuzer S, Hacker S, Hoetzenecker W, Lang G, Klepetko W. Consequences of a "wait and see strategy leiomyomatosis malignant lung metastases. *Ann Thorac Surg*. 2009 Feb; 87 (2) :613-4.
- 8- Hofmann HS, Neef H, K Kroha, Andreev P, Silber RE. Prognostic factors and survival after pulmonary resection of metastatic renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2005 Jul; 48 (1) :77-81, discussion 81-2. Epub 2005 Mar 20.
- 9- Hoyuela C, Rami Porta R, Mateu Navarro M, Cugat E, Bretcha P, Marco C, Survival after resection of colorectal pulmonary metastases. *Arch Bronconeumol* 1999; 35: 183-196.
- 10 - Lee JH, Gulec SA, Kyshtoobayeva A, Sim MS, Morton DL. Biological factors, kinetics of tumor growth and survival after pulmonary metastasectomy for melanoma. *Ann Surg Oncol*. 2009 Oct; 16 (10) :2834-9. Epub 2009 Jul 15.
- 11- Lin BR, Chang TC, Lee YC, Lee PH, Chang KJ, Liang JT. Pulmonary resection for metastatic colorectal cancer: the duration between onset of cancer and lung metastasis as an important prognostic factor. *Ann Surg Oncol*. 2009 Apr; 16 (4) :1026-32. Epub 2009 Jan 29.
- 12- Mark W. Onaitis MDa,, Rebecca P. Petersen MDa, John C. Haney MDa, Leonard Saltz MDB, MDC Bernard Park, Raja Flores MDC MDC Nabil Rizk, Manjit S. MDC Bains, Joseph Dycoco BSc, Thomas A. D'Amico MDa, David H. Harpole MDa, Nancy Kemeny MDB, Valerie W. Rusch and Robert Downey MDC MDC. Prognostic factors for recurrence after pulmonary resection of colorectal cancer metastasis. *Annals of Surgery Toracica* Volume 87, Issue 6, June 2009, Pages 1684-1688.
- 13- Masaki Anraku MD, Kohei Yokoi MD, A, B, Ken Nakagawa, MD, Takehiko Fujisawa MD c, Jun Nakajima MD d, Hirohiko Akiyama and MD, Dr. Yoshihiro Nishimura M, Kobayashi Koichi MD. Pulmonary metastases of uterine tumors: results of surgical resection in 133 patients * 1. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* Volume 127, Number 4, April 2004, pages 1107-1112.
- 14- Melloni G, Doglioni C, Bandiera A, Carretta A, Ciriaco P, Arrigoni G, Zannini P. Prognostic factors and analysis of micro-satellite instability in resected pulmonary metastases of colorectal carcinoma. *Ann Thorac Surg*. 2006 Jun; 81 (6) :2008-13.
- 15- Munoz Larena A, Carrera Revilla S, Gil-Negrete Laborda A, Pac Ferrer J, Galindez Barceló R, López Vivanco G. The prognostic factors associated with pulmonary metastases of colorectal cancer unresectable. *Arch Bronconeumol*. 2007 Jun; 43 (6) :309-16.
- 16- Neuman HB, Patel A, Hanlon C, Wolchok JD, Houghton AN, Coit DG. Stage IV-melanoma and lung metastases: survival predictors. *Ann Surg Oncol*. 2007 Oct; 14 (10) :2847-53. Epub 2007 Aug 7.
- 17- Nuno Ramaa, Alexandre Monteiro, João E. Bernardoa, Luis Eugénioa y Manuel J. Antunes. Pulmonary metastasis from colorectal cancer: surgical resection and prognostic factors. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery* Volume 35, Number 3, March 2009, pages 444-449.
- 18- Pass HI, Donington J Scott Metastatic cancer to the lung. In: De Vita VT Jr., editor. *Principles and practice of oncology* (5th ed.). Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1997.
- 19- Pastorino U, Buyse M, Friedel G, Ginsberg RJ, Girard PH, Goldstraw P et al Long-term results of lung metastasectomy: prognostic analysis based on 5206 cases. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997; 113: 37-49.
- 20- Pfannschmidt J, Bade S, Hoheisel J, T Muley, H Dienemann, Herpele E. Identification of immunohistochemical markers predictive of survival after resection of pulmonary metastases in colorectal carcinoma. *Thorac Cardiovasc Surg*. 2009 Oct; 57 (7) :403-8. Epub 2009 Sep 30.
- 21- Planchard D, Soria JC, Michiels S, Grunenwald D, P Validire, Caliendo R, Girard P, Le Chevalier T. Uncertain benefit of surgery in patients with pulmonary metastases of breast carcinoma. *Cancer*. 2004 Jan 1; 100 (1) :28-35.
- 22- Putnam B Jr. Secondary tumors of

- the lung. In: Shields TW, LoCicero J, Ponn RB, ed. *General Thoracic Surgery* (5th ed). Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000; 1.555-1.576.
- 23- Rebecca P. Petersen, MD, MSCA, Steven I. Hanish MDa, John C. Haney MDa, Charles C. PhD Miller III, William R. Burfeind, Jr MDa, Douglas S. MDa Tyler, Hilliard F. MDa Seigler, Walter Wolfe MDa, Thomas A. MDa D'Amico and David H. Harpole, Jr MDa, Improved survival with pulmonary metastasectomy: An analysis of 1,720 patients with pulmonary metastatic melanoma. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* Volume 133, Number 1, January 2007, Pages 104-110.e2
 - 24- Robert JH, Ambrogio V, Mermillod B, Dahabreh D, Goldstraw P. Factors influencing long-term survival after lung metastasectomy. *Ann Thorac Surg* 1997, 63: 777-784.
 - 25- Roth A. Resection of pulmonary metastases. In: Roth JA, Ruckdeschel JC, Weisenburger TH, ed. *Thoracic Oncology*. Philadelphia: W. B. Saunders Company, 1989, 619-630.
 - 26- Shanda H. Blackmon MD, MPHA, b,,, Shah Nipam MDa, b, Jack A. Roth MDa, Arlene M. PhDa Correa, Ara A. Vaporciyan MDa, David C. Rice MB, BCHA, Wayne Hofstetter MDa, Garrett L. MDa Walsh, Robert Benjamin MDa, Raphael Pollock, MD, PhDa, Stephen G. Swisher MDa Reza Mehran MDa. Resection of pulmonary and extrapulmonary metastases of sarcomatous tumors is associated with survival. *The Annals of Thoracic Surgery* Volume 88, Number 3, September 2009, pages 877-885.
 - 27- Shiono S, Kawamura M, Sato T, Okumura S, Nakajima J, Yoshino I, Ikeda N, Horio H, Akiyama H, Kobayashi K. Pulmonary metastasectomy for pulmonary metastases of head and neck squamous cell carcinomas. *Ann Thorac Surg*. 2009 Sep; 88 (3) :856-60.
 - 28- Smith R, Pak Y, Kraybill W, Kane JM 3rd. Factors associated with the real long-term survival after pulmonary metastasectomy for soft tissue sarcoma. *Eur J Surg Oncol*. 2009 Apr; 35 (4) :356-61. Epub 2008 Feb 21.
 - 29- Stefan Weltera, Jan Jacobsa, Thomas Krbeka, Martin Tötschb and Georgios Stamatis. Lung metastasis of breast cancer. When resection indicated? *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery* Volume 34, Number 6, December 2008, Pages 1228-1234.
 - 30- Sudish C. Murthy MD, PhDa,,, Kim Kwhanmien MDa, Thomas W. Rice MDa, Rajeswara Jeevanantham MS, MD, Ronald Bukowski, Malcolm M. MD and Eugene H. DeCamp Blackstone MD, Can we predict long-term survival after lung Metastasectomy for renal cell carcinoma? *Annals of Thoracic Surgery*. Volume 79, Issue 3, March 2005, Pages 996-1003.
 - 31- The International Registry of Lung Metastases. Long-term results of lung metastasectomy: Prognostic analyzes based on 5.206 cases. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997; 113: 37-49.
 - 32- Winter H, Meimarakis G, Hoffmann G, Hummel M, Ruttinger D, Zilbauer A, Stelter K, Spelsberg F, Jauch KW, Hatz R, Löhe F. Does surgical resection of pulmonary metastases of head and neck cancer improve survival?. *Annals of Thoracic Surgery*. 2008 Oct; 15 (10) :2915-26. Epub 2008 Jul 22.
 - 33- Yamamoto K, Yoshikawa H, Shiromizu K, Saito T, Kuzuya K, Tsunematsu R, Kamura T. Pulmonary metastasectomy for uterine cervical cancer: a multivariate analysis. *Ann Thorac Surg*. 2004 Apr; 77 (4) :1179-82.