

Factores pronósticos en metástasis pulmonares resecables de carcinoma colorrectal

Alberto Muñoz Llarena^a, Sergio Carrera Revilla^a, Aitziber Gil-Negrete Laborda^a, Joaquín Pac Ferrer^b, Ramón Barceló Galíndez^a y Guillermo López Vivanco^a

^aServicio de Oncología Médica. Hospital de Cruces. Osakidetza-Servicio Vasco de Salud. Barakaldo. Bizkaia. España.

^bServicio de Cirugía Torácica. Hospital de Cruces. Osakidetza-Servicio Vasco de Salud. Barakaldo. Bizkaia. España.

OBJETIVO: Estudiar los factores pronósticos de supervivencia en una serie de pacientes con metástasis pulmonares resecadas de cáncer colorrectal.

PACIENTES Y MÉTODOS: Se revisaron retrospectivamente los casos de 55 pacientes consecutivos a quienes entre enero de 1993 y junio de 2004 se había practicado una metastasectomía pulmonar de adenocarcinoma colorrectal. Se realizó un análisis univariante y multivariante para la supervivencia global con las variables recogidas.

RESULTADOS: La mediana de la supervivencia global fue de 32,9 meses, con una probabilidad de supervivencia a 1, 3 y 5 años del 79, el 44 y el 22%, respectivamente. La supervivencia fue inferior ($p = 0,0085$) en los pacientes en que la metástasis mayor era de 4 cm o más respecto a aquellos en que era menor de 4 cm (8,6 frente a 34,5 meses), y en los pacientes con títulos elevados de antígeno carcinoembrionario frente a aquellos con valores normales (24,5 frente a 41,4 meses; $p = 0,05$). Quienes recibieron quimioterapia adyuvante tras la cirugía vivieron significativamente más (49,8 frente a 30,9 meses; $p = 0,0058$). La realización de una tomografía por emisión de positrones preoperatoria y la ausencia de metástasis hepáticas previas o sincrónicas se asociaron a una tendencia no significativa hacia una mejor supervivencia. En el análisis multivariante sólo el tamaño de la metástasis pulmonar mayor influyó en la supervivencia global ($p = 0,036$).

CONCLUSIONES: El tamaño de la metástasis mayor y el valor del antígeno carcinoembrionario fueron las variables preoperatorias que mejor predijeron la supervivencia de nuestros pacientes. Se necesitan estudios prospectivos que valoren el papel de la tomografía por emisión de positrones como estudio de extensión previo a metastasectomías pulmonares.

Palabras clave: Cáncer colorrectal. Metástasis pulmonares. Resección quirúrgica. Quimioterapia adyuvante.

Prognostic Factors Associated With Resectable Pulmonary Metastases From Colorectal Cancer

OBJECTIVE: To analyze prognostic factors associated with survival in a group of patients who underwent resection of pulmonary metastases from colorectal cancer.

PATIENTS AND METHODS: A retrospective review was performed for 55 consecutive patients who had undergone resection of pulmonary metastases from colorectal adenocarcinoma between January 1993 and June 2004. Univariate and multivariate analyses were performed to assess the effect of the recorded variables on overall survival.

RESULTS: Median overall survival was 32.9 months and the probability of survival at 1, 3, and 5 years was 79%, 44%, and 22%, respectively. Survival was lower in patients in whom the largest metastasis was at least 4 cm (8.6 vs 34.5 months, $P=0.0085$) and in patients with elevated levels of carcinoembryonic antigen (24.5 vs 41.4 months, $P=0.05$). Significantly longer survival was observed in patients who received adjuvant chemotherapy after surgery (49.8 vs 30.9 months, $P=0.0058$). Preoperative positron emission tomography (PET) and the absence of previous or synchronous liver metastases were associated with a nonsignificant trend toward increased survival. In the multivariate analysis, only size of the largest pulmonary metastasis influenced overall survival ($P=0.036$).

CONCLUSIONS: The preoperative variables that best predicted survival in our patients were size of the largest pulmonary metastasis and the level of carcinoembryonic antigen. Prospective studies are needed to determine the usefulness of PET for tumor staging prior to resection of pulmonary metastases.

Key words: Colorectal cancer. Pulmonary metastases. Surgical resection. Adjuvant chemotherapy.

Introducción

El cáncer colorrectal es una de las neoplasias más frecuentes en los países desarrollados. Se estima que, sólo en EE.UU., durante el año 2006 se habrán diagnosticado más de 148.000 nuevos casos y que más de 55.000 pacientes habrán fallecido como consecuencia

de dicha enfermedad¹. Aproximadamente el 10% de los pacientes con cáncer colorrectal desarrollan metástasis pulmonares (MP), si bien sólo el 2-4% de todos los pacientes tienen MP como única localización de recidiva². Aunque el tratamiento del cáncer colorrectal metastático con quimioterapia ha experimentado un gran avance durante la última década, consiguiendo medianas de supervivencia de unos 20-22 meses, la supervivencia a los 5 años de los pacientes no candidatos a cirugía de rescate sigue siendo menor del 5%³.

Durante las últimas 2 décadas se han publicado varias series retrospectivas de pacientes con MP de cáncer colo-

Correspondencia: Dr. A. Muñoz Llarena.
Servicio de Oncología Médica. Hospital de Cruces.
Pza. de Cruces, s/n. 48903 Barakaldo. Bizkaia. España.
Correo electrónico: amunoz@hcr.u.osakidetza.net

Recibido: 7-2-2006; aceptado para su publicación: 27-6-2006.

rectal. Las supervivencias globales a los 5 años descritas en esos estudios oscilan entre el 21 y el 56%⁴⁻¹⁸, 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 con las metástasis hepáticas de cáncer colorrectal¹⁹, no hay aún unos factores pronósticos universalmente aceptados, debido a la discordancia en los resultados de los distintos trabajos. Además, la gran mayoría de las series han omitido en su análisis factores pronósticos cuya relevancia en el cáncer colorrectal es conocida, como la administración de quimioterapia adyuvante (tras la resección), o factores patológicos derivados del tumor primario.

En este estudio analizamos datos de una serie de pacientes con MP de cáncer colorrectal reseca en un solo centro, durante un período de 10 años, a los que se trató con criterios quirúrgicos y oncológicos homogéneos, y evaluamos los factores pronósticos de la supervivencia global.

Pacientes y métodos

Se ha realizado un estudio de cohortes retrospectivo de los pacientes a los que se habían extirpado MP de cáncer colorrectal en nuestro centro desde enero de 1993 hasta junio de 2004. Para la identificación de los casos se utilizó la base de datos informatizada de nuestro centro. Los criterios para considerar la resección de MP fueron los siguientes: *a*) las MP objetivadas radiológicamente parecían técnicamente resecales, con independencia de su número o localización; *b*) la función respiratoria estimada tras la resección era suficiente para no dificultar las actividades cotidianas; *c*) el tumor primario estaba controlado; *d*) no había evidencia de enfermedad extratorácica, salvo que estuviera limitada a un solo órgano y fuera también técnicamente reseca, y *e*) la situación funcional y comorbilidad no contraindicaban la cirugía torácica.

Antes de la cirugía, y en un plazo no superior a 6 semanas, se realizaban a todos los pacientes: radiografía de tórax, electrocardiograma, bioquímica general, hemograma, determinación de antígeno carcinoembrionario (CEA), espirometría, tomografía axial computarizada (TAC) de tórax y abdomen (y pelvis en caso de carcinoma primario rectosigmoideo) con contraste intravenoso y cortes separados como máximo 1 cm, valoración preanestésica y colonoscopia completa (salvo que se hubiera realizado una con resultado normal en un plazo no superior a 6 meses). En función de los síntomas de cada paciente y de los hallazgos encontrados en otras exploraciones se les podían realizar TAC cerebral, gammagrafía ósea y resonancia magnética pélvica y/o hepática. La tomografía por emisión de positrones (PET, con ¹⁸F-fluorodesoxiglucosa) se efectuaba según disponibilidad y criterio clínico. Antes de la intervención los pacientes eran valorados conjuntamente por un miembro de los Servicios de Cirugía Torácica, Radiología y Oncología Médica de nuestro centro, para determinar la indicación y comprobar que cumplían todos los requisitos establecidos.

En general, el procedimiento quirúrgico de elección fue la resección atípica, intentando preservar la máxima cantidad de parénquima pulmonar, aunque no se descartaban resecciones anatómicas mayores en el caso de que fueran necesarias para conseguir la erradicación total del tumor. No se contemplaba la disección ganglionar de forma sistemática, salvo que se evidenciara afectación macroscópica durante la intervención.

Si no había progresión precoz de la enfermedad, los pacientes recibían quimioterapia adyuvante antes de 10 semanas tras la resección, siempre que estuvieran recuperados de las posi-

bles complicaciones quirúrgicas, no tuvieran ninguna contraindicación formal y hubiera fármacos activos con los que no hubieran progresado previamente. Tras la cirugía iniciaban un seguimiento periódico, al menos de forma trimestral los 2 primeros años y semestral tras el tercer año, realizándose en cada visita anamnesis, exploración física y analítica general con determinación de CEA y valoración radiológica mediante TAC, al menos cada 6 meses.

Se recogieron las siguientes variables clínicas para el análisis de factores pronósticos: edad, sexo, comorbilidad respiratoria y cardíaca, localización (recto, sigma, colon) y estadio TNM del tumor primario²⁰, grado de diferenciación y subtipo histológico de adenocarcinoma, tratamiento complementario administrado tras la resección del primario, resección de metástasis extratorácicas previas o sincrónicas, realización de PET, valor de CEA preoperatorio, técnica de resección pulmonar, tamaño, número y localización de las MP extirpadas, presencia de invasión pleural o afectación de bordes en estudio anatomopatológico, complicaciones posquirúrgicas y tratamientos complementarios administrados.

Análisis estadístico

La supervivencia global (SG) se calculó desde la fecha de la cirugía de las MP hasta la muerte o último contacto. El intervalo libre de enfermedad (ILE) en el momento de la cirugía de MP se calculó desde la fecha de la última intervención quirúrgica realizada con intención curativa (del primario o de metástasis hepáticas previas) hasta la fecha de diagnóstico de las MP. Las variables cuantitativas continuas referentes a parámetros analíticos se categorizaron según los límites de referencia de nuestro laboratorio. Para el resto de variables continuas se escogió el valor de corte que conseguía una mejor discriminación. Se estableció a priori como límite de significación estadística un valor de $p < 0,05$. Las supervivencias medianas y actuariales se calcularon según el método de Kaplan-Meier. Para la comparación de curvas se utilizó la prueba de los rangos logarítmicos de Cox-Mantel. Se aplicó el modelo de riesgos proporcionales de Cox para analizar el efecto entre las covariables y la supervivencia, incluyéndose aquellas con un valor de $p \leq 0,20$ en el univariante. El criterio usado para la introducción de las covariables fue la prueba de la razón de verosimilitud por pasos hacia atrás. El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS (Statistical Package for Social Science) para Windows, versión 12.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, EE UU).

Resultados

Se incluyó en el estudio a 55 pacientes a quienes se había practicado en nuestro centro resecciones pulmonares por metástasis de cáncer colorrectal, de los que 36 (65,5%) eran varones y 19 (34,5%) mujeres. La edad media \pm desviación estándar fue de $64,5 \pm 10,2$ años (rango: 41-80). A 7 pacientes (12,7%) se les habían reseca metástasis hepáticas antes del diagnóstico de las MP. En el momento del diagnóstico de las MP 10 pacientes (18,2%) presentaban enfermedad extrapulmonar, que fue también reseca, uno en el cerebro y 9 en el hígado (uno de ellos con resección previa de metástasis hepáticas). La mediana de ILE en el momento de cirugía de MP fue de 21,2 meses (rango: 1,9-62,7). Las características de los pacientes y del tumor primario se recogen en la tabla I.

Se realizaron un total de 60 intervenciones en los 55 pacientes: 43 toracotomías unilaterales, 2 toracotomías unilaterales con laparotomía subcostal en el mismo acto quirúrgico para resección de metástasis hepáticas sin-

TABLA I
Características de los pacientes (n = 55) antes de la cirugía de resección de metástasis pulmonares

| | N | % |
|---------------------------------------|----|------|
| Localización del primario | | |
| Recto | 32 | 58,2 |
| Sigma | 13 | 23,6 |
| Colon | 10 | 18,2 |
| pT del primario | | |
| pT2 | 3 | 5,5 |
| pT3 | 48 | 87,3 |
| pT4 | 4 | 7,2 |
| pN del primario | | |
| pN0 | 20 | 36,3 |
| pN1-2 | 32 | 58,2 |
| pNx | 3 | 5,5 |
| Grado de diferenciación | | |
| 1 | 21 | 38,2 |
| 2 | 18 | 32,7 |
| 3 | 5 | 9,1 |
| Desconocido | 11 | 20 |
| Quimioterapia adyuvante tras primario | | |
| Sí (5-fluorouracilo) | 35 | 63,7 |
| No | 20 | 36,3 |
| Antígeno carcinoembrionario | | |
| Normal (≤ 6 U/ml) | 38 | 69,1 |
| Elevado (> 6 U/ml) | 13 | 23,6 |
| Desconocido | 4 | 7,3 |
| Otras metástasis operadas previas | | |
| Hígado | 7 | 12,7 |
| Otras metástasis operadas sincrónicas | | |
| Hígado | 9 | 16,4 |
| Cerebro | 1 | 1,8 |
| Estadificación preoperatoria | | |
| TAC | 38 | 69,1 |
| TAC + PET | 17 | 30,9 |
| Comorbilidad cardíaca | | |
| Cardiopatía isquémica | 3 | 5,4 |
| Miocardiopatía hipertrófica | 3 | 5,4 |
| Fibrilación auricular | 2 | 3,6 |
| Bloqueo auriculoventricular | 1 | 1,8 |
| Comorbilidad respiratoria | | |
| EPOC | 4 | 7,3 |
| Asma | 3 | 5,4 |
| Neumoconiosis | 1 | 1,8 |
| Síndrome restrictivo | 1 | 1,8 |
| Grupos IRLM* | | |
| I | 8 | 14,7 |
| II | 34 | 61,8 |
| III | 11 | 20 |
| IV | 2 | 3,6 |

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; IRLM: Registro Internacional de Metástasis Pulmonares; PET: tomografía por emisión de positrones; TAC: tomografía axial computarizada.

*Grupo I: resecable, única, intervalo libre de enfermedad (ILE) ≥ 36 meses; grupo II: resecable, única o ILE < 36 meses; grupo III: resecable, múltiple e ILE < 36 meses; grupo IV: irresecable.

crónicas, 5 toracotomías bilaterales en un tiempo y 5 toracotomías bilaterales en 2 tiempos. En todas ellas se utilizó el abordaje posterolateral. Un paciente falleció a los 3 días de la cirugía por neumonía nosocomial, tras toracotomía unilateral por MP única, y se excluyó del análisis de factores pronósticos. La tasa de mortalidad postoperatoria (30 días) fue del 1,7%. El número medio de MP resecadas fue de 1,8 (rango: 1-9) y el tamaño medio de la MP mayor de $2,42 \pm 1,58$ cm (rango: 0,6-

TABLA II
Características de la cirugía y tratamientos administrados a los pacientes estudiados (n = 55)

| | N | % |
|---|----|------|
| N.º de metástasis pulmonares | | |
| 1 | 35 | 63,6 |
| 2 | 8 | 14,5 |
| 3 | 8 | 14,5 |
| ≥ 4 | 4 | 7,3 |
| Localización de las metástasis pulmonares | | |
| Unilateral | 45 | 81,8 |
| Bilateral | 10 | 18,2 |
| Tipo de toracotomía | | |
| Unilateral | 43 | 78,2 |
| Unilateral + laparotomía subcostal ^a | 2 | 3,6 |
| Bilateral en un tiempo | 5 | 9,1 |
| Bilateral en 2 tiempos | 5 | 9,1 |
| Tipo de resección pulmonar | | |
| Atípica | 46 | 83,6 |
| Segmentectomía | 2 | 3,6 |
| Atípica + segmentectomía | 1 | 1,8 |
| Lobectomía | 4 | 7,3 |
| Lobectomía + atípica | 2 | 3,6 |
| Calidad de la resección | | |
| R0 (bordes de resección libres) | 53 | 96,4 |
| R1 (afectación microscópica de bordes) | 2 | 3,6 |
| Factores histopatológicos adversos | | |
| Invasión pleural | 7 | 12,7 |
| Permeación vascular/linfática | 3 | 5,4 |
| Morbilidad ^b | | |
| Hemorragia de herida | 3 | 5 |
| Hemoptisis | 2 | 3,3 |
| Íleo paralítico | 2 | 3,3 |
| Infección de herida | 1 | 1,7 |
| Dolor intenso (colocación de catéter) | 1 | 1,7 |
| Neumonía | 1 | 1,7 |
| Quimioterapia adyuvante | | |
| Sí | 26 | 47,3 |
| No, por progresión o muerte precoz | 9 | 16,4 |
| No, por otras causas | 20 | 36,3 |
| Esquema de quimioterapia | | |
| 5-fluorouracilo + leucovorin | 21 | 38,2 |
| Irinotecán | 4 | 7,3 |
| Oxaliplatino + capecitabina | 1 | 1,8 |

^aSe practicó laparotomía subcostal para resección de metástasis hepáticas en el mismo acto quirúrgico que la toracotomía. ^bPorcentaje calculado sobre las 60 intervenciones realizadas.

10). En 46 pacientes (83,6%) la técnica quirúrgica fue la resección atípica, y en 53 (96,4%) se consiguieron márgenes libres de afectación tumoral. En el 81,8% de los casos (n = 45) no se evidenció ningún factor patológico adverso (invasión pleural, permeación vascular o linfática) en el análisis histopatológico de la pieza. Tras la resección de las MP 26 pacientes (47%) recibieron quimioterapia adyuvante, con fármacos diversos en función de la fecha de la intervención quirúrgica y de los fármacos que habían recibido previamente. De los 29 pacientes que no recibieron quimioterapia, en 8 casos fue por progresión precoz, en uno por muerte postoperatoria y el resto por negativa del paciente o por ausencia de fármacos con eficacia probada en ese momento. En la tabla II se recogen las características de la cirugía y de los tratamientos administrados.

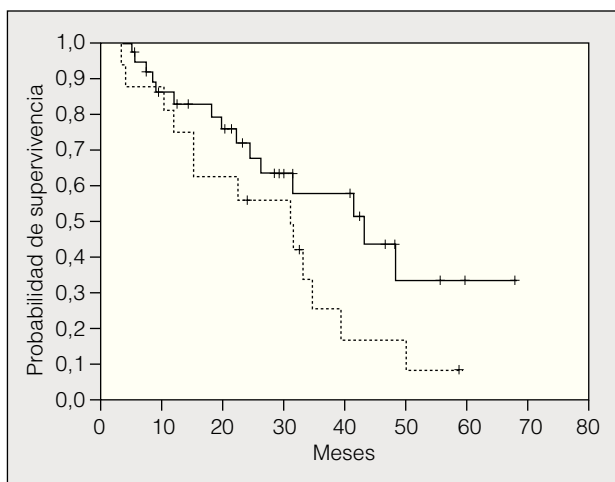


Fig. 1. Supervivencia global para los pacientes con metástasis extrapulmonares resecaadas previa o sincrónicamente (línea punteada) y aquéllos con sólo metástasis pulmonares como comienzo de enfermedad diseminada (línea continua) ($p = 0,080$).

La SG mediana para todos los pacientes fue de 32,9 meses (intervalo de confianza [IC] del 95%, 28,6-37,3), con unas supervivencias actuariales estimadas a 1, 3 y 5 años del 79, el 44 y el 22%, respectivamente. Los pacientes en que el tamaño de la MP mayor era de 4 cm o más vivieron significativamente menos que el resto, con una SG mediana de 8,6 meses (IC del 95%, 5,4-11,9), frente a 34,5 meses (IC del 95%, 23,1-45,9) ($p = 0,0085$). Asimismo, los 13 pacientes (23,6%) que en el momento de la cirugía tenían un valor de CEA por encima del límite normal (6 U/ml) vivieron significativamente menos (24,5 meses; IC del 95%, 14,8-34,2) que aquéllos con títulos normales (41,4 meses; IC del 95%, 26,1-56,8) ($p = 0,050$). Los pacientes con metástasis hepáticas previas o sincrónicas resecaadas mostraron una tendencia no significativa ($p = 0,080$) hacia una supervivencia peor (30,9 meses; IC del 95%, 15,2-46,6) que aquéllos con enfermedad

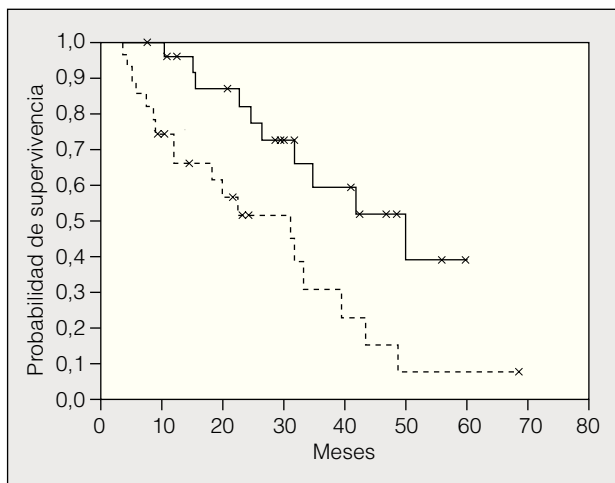


Fig. 2. Supervivencia global para los pacientes que reciben quimioterapia adyuvante (línea continua) y los que no la reciben (línea punteada) ($p = 0,0058$).

pulmonar exclusiva (43,1 meses; IC del 95%, 24,2-62) (fig. 1). Lo mismo ocurrió con los pacientes que sólo tenían una TAC como estudio de extensión previo a la cirugía (31,5 meses; IC del 95%, 22,9-40,1) frente a los que se les había practicado además una PET (41,3 meses; IC del 95%, 8,8-74,1) ($p = 0,14$). El resto de las variables clínicas preoperatorias no mostraron ninguna relación con la probabilidad de supervivencia (tabla III).

Con respecto a las variables postoperatorias, se observó que los pacientes que recibieron quimioterapia adyuvante tras la cirugía de MP vivieron significativamente más (49,8 meses; IC del 95%, 28,5-71,2) que aquellos a quienes no se administró ningún tratamiento complementario (30,9 meses; IC del 95%, 17,1-44,7), con un valor de p de 0,0058 (fig. 2). Esta diferencia mantuvo la significación estadística ($p = 0,027$) al excluir del análisis a los pacientes que no recibieron quimioterapia adyuvante por progresión precoz. Por otro lado, ninguna variable anatomopatológica analizada de las MP ni del tumor primario tuvo repercusión alguna en la supervivencia de nuestros pacientes.

En el análisis multivariante de factores pronósticos preoperatorios se incluyeron, de acuerdo con lo preestablecido, las siguientes variables dicotómicas: CEA, tamaño de la MP mayor, resección hepática previa o sincrónica y utilización de la PET. La única variable que quedó en el modelo de regresión con significación estadística ($p = 0,036$) fue el tamaño de la MP, con una *odds ratio* (OR) de 0,279 (IC del 95%, 0,084-0,921). Al realizar el análisis multivariante teniendo en cuenta no sólo las variables preoperatorias, el tamaño de la MP mayor confirmó su influencia en la supervivencia (OR = 0,11; IC del 95%, 0,021-0,577; $p = 0,009$), quedando la administración de quimioterapia adyuvante cercana al límite de la significación estadística (OR = 2,44; IC del 95%, 0,96-6,206; $p = 0,06$).

Con las 2 variables preoperatorias que se confirmaron como factores pronósticos en el análisis univariante pudieron distinguirse 3 grupos de pacientes (fig. 3) con

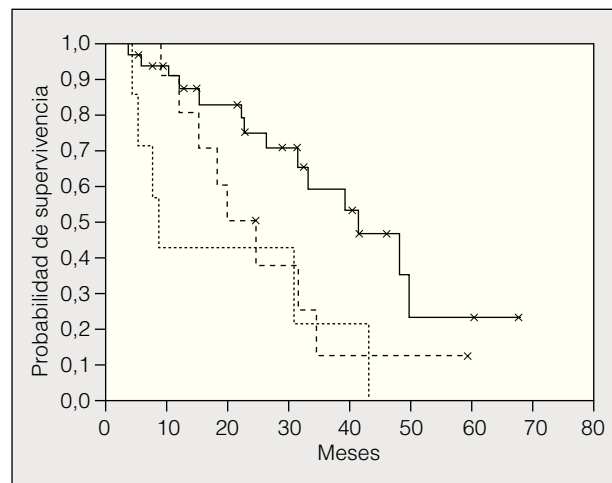


Fig. 3. Supervivencia global por subgrupos. Línea continua: pacientes con metástasis pulmonar (MP) mayor de tamaño inferior a 4 cm y antígeno carcinoembrionario (CEA) normal; línea discontinua: pacientes con MP menor de 4 cm y CEA elevado; línea punteada: pacientes con MP mayor de 4 cm ($p = 0,012$).

TABLA III
Análisis univariante de potenciales factores pronósticos de la supervivencia global

| | N | Supervivencia mediana (meses) | IC del 95% | p |
|---|----|-------------------------------|------------|--------|
| Todos | 55 | 32,9 | 28,6-37,3 | |
| Edad | | | | 0,60 |
| < 70 años | 35 | 34,5 | 22,4-46,6 | |
| ≥ 70 años | 19 | 30,9 | 20,9-40,9 | |
| Sexo | | | | 0,55 |
| Varón | 36 | 32,9 | 29,2-36,7 | |
| Mujer | 18 | 49,8 | 0-104,8 | |
| Localización del primario | | | | 0,25 |
| Recto | 31 | 41,4 | 36,2-46,7 | |
| Colon | 23 | 30,9 | 20,2-41,7 | |
| pN del primario | | | | 0,88 |
| pN0 | 19 | 41,4 | 17,1-65,7 | |
| pN1-2 | 32 | 32,9 | 21,7-44,1 | |
| Grado de diferenciación | | | | 0,45 |
| 1-2 | 39 | 32,9 | 28,9-36,9 | |
| 3 | 5 | 48,4 | 0-119,8 | |
| Quimioterapia adyuvante tras primario | | | | 0,87 |
| No | 19 | 39,3 | 27,2-51,4 | |
| Sí | 35 | 32,9 | 22,5-43,8 | |
| Antígeno carcinoembrionario | | | | 0,050 |
| Normal (≤ 6 U/ml) | 37 | 41,3 | 26,1-56,7 | |
| Elevado (> 6 U/ml) | 13 | 24,5 | 14,8-34,2 | |
| Metástasis resecaadas previas/sincrónicas | | | | 0,080 |
| No | 38 | 43,1 | 24,2-62,0 | |
| Sí | 16 | 30,9 | 15,2-46,7 | |
| Estadificación preoperatoria | | | | 0,14 |
| TAC | 38 | 31,5 | 22,9-40,1 | |
| TAC + PET | 16 | 41,4 | 8,7-74,1 | |
| Comorbilidad cardíaca | | | | 0,98 |
| No | 45 | 34,5 | 23,3-45,7 | |
| Sí | 9 | 32,9 | 19,4-46,4 | |
| Comorbilidad respiratoria | | | | 0,78 |
| No | 45 | 32,9 | 18,9-46,9 | |
| Sí | 9 | 31,5 | 19,7-43,4 | |
| Intervalo libre de enfermedad | | | | 0,25 |
| < 24 meses | 27 | 32,9 | 12,5-53,3 | |
| ≥ 24 meses | 27 | 24,5 | 10,2-38,9 | |
| N.º de metástasis pulmonares | | | | 0,61 |
| 1 | 34 | 39,3 | 26,1-52,5 | |
| > 1 | 20 | 32,9 | 21,1-44,8 | |
| Tamaño de la metástasis mayor | | | | 0,0085 |
| < 4 cm | 47 | 34,5 | 23,1-45,9 | |
| ≥ 4 cm | 7 | 8,6 | 5,4-11,9 | |
| Localización | | | | 0,91 |
| Unilateral | 44 | 32,9 | 28,9-36,9 | |
| Bilateral | 10 | 26,2 | 21,3-31,1 | |
| Invasión pleural | | | | 0,52 |
| No | 47 | 32,9 | 28,4-37,4 | |
| Sí | 7 | 41,4 | 20,8-62,0 | |
| Quimioterapia adyuvante | | | | 0,0058 |
| No | 28 | 30,9 | 17,1-44,7 | |
| Sí | 26 | 49,8 | 28,5-71,2 | |

IC: intervalo de confianza; PET: tomografía por emisión de positrones; TAC: tomografía axial computarizada.

una supervivencia mediana diferente ($p = 0,012$): *a*) tamaño de la MP de 4 cm o más (8,6 meses; IC del 95%, 5,4-11,9); *b*) tamaño de la MP menor de 4 cm y CEA elevado (24,5 meses; IC del 95%, 15,8-33,2), y *c*) tamaño de la MP menor de 4 cm y CEA normal (41,4 meses; IC del 95%, 27,1-55,8).

En el momento del análisis 41 pacientes (74,5%) habían recaído: 17 con recidiva sólo en el pulmón, 6 en

pulmón e hígado y 5 en pulmón y otra localización. De estos 41 pacientes, 13 (31,7%) fueron reintervenidos a la progresión con intención curativa: 11 por MP aisladas, uno por metástasis hepáticas y otro por metástasis cerebral. La SG mediana, calculada desde la fecha de la segunda cirugía, de los pacientes con recidiva pulmonar aislada a quienes volvió a intervenir fue de 17,9 meses (IC del 95%, 11,6-24,2), con una supervivencia esti-

TABLA IV
Resumen de los hallazgos en las principales series publicadas

| Autores | N | SG-5 | Peor pronóstico | | Quimioterapia adyuvante |
|----------------------------------|-----|-------|--|---|-------------------------|
| | | | Análisis univariante | Análisis multivariante | |
| Goya et al ⁴ | 62 | 42% | Número (> 1) Tamaño (> 3 cm) | No realizado | No analizado |
| McAfee et al ⁵ | 139 | 30,5% | Número (> 1) CEA (> 5 U/ml) | No realizado | No analizado |
| Regnard et al ⁶ | 101 | 21% | Número (> 1) CEA (> 5 U/ml) | No realizado | No analizado |
| McCormack et al ⁷ | 144 | 40% | Afectación ganglionar ^a | No realizado | No analizado |
| Girard et al ⁸ | 86 | 24% | CEA (> 5 U/ml) Resección incompleta | CEA (> 5 U/ml) Resección incompleta | No analizado |
| Okumura et al ⁹ | 159 | 40,5% | Metástasis hepáticas Número (> 1) Estadio Dukes C ^b Afectación ganglionar ^a | No realizado | No analizado |
| Zink et al ¹⁰ | 110 | 32,6% | Número (> 1) Tamaño (> 2,8 cm) CEA (> 5 U/ml) | Número (> 1) Tamaño (> 2,8 cm) | No analizado |
| Irshad et al ¹¹ | 49 | 55% | Número (> 1) Bilateral ILE (< 24 meses) | No realizado | NS |
| Sakamoto et al ¹² | 47 | 48% | CEA (> 5 U/ml) Metástasis hepáticas | No realizado | No analizado |
| Rena et al ¹³ | 80 | 41,1% | CEA (> 5 U/ml) ILE (< 36 meses) | CEA (> 5 U/ml) ILE (> 36 meses) | No analizado |
| Saito et al ¹⁴ | 165 | 39,6% | Número (> 1) Bilateral CEA (> 10 U/ml) Afectación ganglionar ^a | CEA (> 10 U/ml) Afectación ganglionar ^a | 0,3376 |
| Pfannschmidt et al ¹⁵ | 167 | 32,4% | Número (> 1) CEA (> 5 U/ml) Afectación ganglionar ^a | CEA (> 5 U/ml) Afectación ganglionar ^a | No analizado |
| Watanabe et al ¹⁶ | 49 | 56% | Número (> 1) | No realizado | No analizado |
| Pop ¹⁷ | 42 | 29,5% | Resección incompleta ILE (< 24 meses) | No realizado | No analizado |
| Vogelsang et al ¹⁸ | 75 | 27% | Tamaño (> 3,75 cm) Resección no anatómica Estadio III-IV (TNM) | Tamaño (> 3,75 cm) Resección no anatómica | NS |
| Nuestra serie | 55 | 22% | Tamaño (≥ 4 cm) CEA (> 6 U/ml) | Tamaño (≥ 4 cm) | 0,006 |

CEA: antígeno carcinoembrionario; ILE: intervalo libre de enfermedad; NS: no significativo; SG-5: supervivencia global a los 5 años.
^aInvasión tumoral en adenopatías hilio-mediastínicas. ^bInvasión en al menos un ganglio regional en el tumor primario.

mada a los 2 y 3 años del 33 y el 17%, respectivamente. Calculando la SG desde la fecha de la primera toracotomía no se constató una diferencia significativa ($p = 0,73$) entre estos pacientes (34,5 meses; IC del 95%, 30,6-38,4) y el resto de la serie (31,5 meses; IC del 95%, 13,8-49,2).

Discusión

La resección quirúrgica de MP se considera un procedimiento estándar con una morbilidad y mortalidad relativamente bajas^{21,22}. El IRLM (International Registry of Lung Metastases, Registro Internacional de Metástasis Pulmonares)²³ recogió los datos de 5.206 pacientes operados durante un período de más de 4 décadas y estableció 4 grupos con distinta supervivencia en función

de la calidad de la 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. Aunque este modelo ha sido validado en otras series con MP reseccadas de diferente etiología²⁴, nunca se ha valorado su aplicabilidad a series de pacientes con MP exclusivamente de cáncer colorrectal. Las series retrospectivas publicadas sobre cirugía de MP de cáncer colorrectal han seguido criterios heterogéneos de selección y de técnica quirúrgica preferida. Además, muchas de ellas han omitido del estudio factores pronósticos reconocidos que derivan del tumor primario y tratamientos posteriores, prescindiendo en ocasiones del análisis multivariante (tabla IV).

En nuestra serie obtuvimos una mediana de supervivencia de 32,9 meses, en el rango medio de lo descrito

en las series publicadas (19-41 meses)⁴⁻¹⁸. La supervivencia estimada a los 5 años, que es del 22%, puede considerarse baja si se compara con lo comunicado (21-56%), pero teniendo en cuenta que 26 pacientes (47,2%) estaban vivos en el momento del análisis, algunos de ellos con un seguimiento corto, la fiabilidad de este dato es más dudosa (IC del 95%, 0-47). De acuerdo con lo descrito, la edad, el sexo y la localización del tumor primario (colon o recto) no se relacionan con la supervivencia de nuestra serie. Como hallazgo más relevante, encontramos que el tamaño de la MP mayor supone el principal factor pronóstico para la supervivencia de nuestros pacientes y el único con significación estadística en el análisis multivariante. Los pacientes en que la MP mayor era de 4 cm o más tuvieron 9 veces más riesgo de morir y una probabilidad de permanecer vivos a los 2 años del 15% y a los 5 años del 0%. Un mayor volumen de enfermedad visible suele indicar una mayor probabilidad de presencia de enfermedad indetectable. De hecho el tamaño tumoral es un factor pronóstico en la gran mayoría de los tumores malignos y se admite como uno de los factores pronóstico en metástasis hepáticas operadas de cáncer colorrectal¹⁹. El tamaño se ha relacionado con la supervivencia en otras 2 series recientes, con límites de 2,8 cm¹⁰ y 3,75 cm¹⁸. Una explicación para que no se haya encontrado esta asociación en trabajos anteriores puede ser que, con la ampliación de los criterios de selección, el número de pacientes operados con metástasis grandes haya ido incrementándose con el tiempo. Asimismo, otras variables asociadas al volumen tumoral, como el número de metástasis o el valor del CEA, han podido desempeñar un papel como variables de confusión.

Los títulos de CEA por encima del límite normal (6 U/ml) resultaron también un factor de mal pronóstico en nuestra serie. Habitualmente el valor sérico de CEA se considera un indicador del volumen tumoral en cáncer colorrectal, aunque no todos los tumores lo expresan. Descrito inicialmente por McAfee et al⁵, es la variable que más se ha relacionado con la supervivencia de los pacientes con MP reseccadas^{8,10,12-15}, incluso con valor pronóstico independiente^{8,13-15}. Por otro lado, valores elevados de CEA se asocian también con peor evolución en pacientes con cáncer colorrectal metastásico que reciben quimioterapia²⁵ y en pacientes con resección de metástasis hepáticas¹⁹.

Con estos 2 parámetros clínicos –tamaño de la MP mayor y valor de CEA–, fácilmente accesibles en el momento preoperatorio, conseguimos definir en nuestra serie 3 grupos de pacientes con una supervivencia diferenciada. La definición de subgrupos de peor pronóstico puede permitir la realización de estudios con nuevas estrategias terapéuticas, como la administración de quimioterapia neoadyuvante, y la elaboración de protocolos de seguimiento más estrecho. Consideramos 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 debieran utilizarse para excluir a pacientes de un tratamiento quirúrgico potencialmente curativo.

Es destacable también la posible relación entre la realización de la PET como estudio de extensión y la supervivencia. Aunque nuestro estudio no demostró una asociación significativa, sí se evidenció una tendencia positiva. Hay que tener en cuenta que la mayoría de los pacientes con PET de nuestra serie tenían un seguimiento más corto, lo cual ha podido influir en la ausencia de significación estadística. La PET puede descubrir focos metastásicos no identificados en la TAC y, por lo tanto, descartar la cirugía en pacientes en que la intervención quirúrgica no sería eficaz. En un estudio prospectivo reciente, 4 pacientes (12,5%) de 32 con MP de cáncer colorrectal fueron descartados para cirugía por presentar en la PET recidiva local o metástasis a distancia²¹. Aunque se necesitan más estudios que confirmen estos hallazgos, pensamos que la PET puede estar indicada como estudio de extensión previo a la cirugía, sobre todo en pacientes con factores de mal pronóstico.

El número de MP es uno de los factores pronósticos que suscitan más controversia. La mayoría de los estudios han encontrado supervivencias más favorables en pacientes con MP solitarias reseccadas^{4,6,9-11,14-16}, aunque rara vez se ha comunicado como factor pronóstico independiente¹⁰. Algo similar ocurre con el ILE, que sólo un trabajo ha conseguido relacionar con la supervivencia en el análisis multivariante¹³. En nuestra serie no hemos encontrado ninguna relación entre estas variables y la SG. Ni siquiera con la división en grupos pronósticos según el IRLM, que incluye ambas variables, se ha podido discriminar una evolución diferente en nuestros pacientes. Creemos su utilización como factor pronóstico es cuestionable en pacientes con MP de cáncer colorrectal.

En nuestra serie encontramos que la administración de quimioterapia tras metastasectomía parece influir en la supervivencia. Aunque no se han publicado ensayos aleatorizados que valoren la eficacia de la quimioterapia sistémica tras la resección de metástasis de cáncer colorrectal, su fundamento teórico parece razonable. La indicación de quimioterapia en la enfermedad avanzada está claramente demostrada³ y, por otro lado, el tratamiento adyuvante incrementa la SG tras resección de cáncer de colon en estadio II de alto riesgo y en estadio III^{3,26}. En la gran mayoría de las series de MP reseccadas no se ha analizado la administración de tratamientos tras cirugía como factor pronóstico, y en las pocas en que se ha hecho^{11,14,18} no se ha asociado significativamente con la supervivencia. Aunque la valoración de tratamientos posteriores en series retrospectivas está sujeta a importantes sesgos de selección, en nuestra serie, aun excluyendo a los pacientes que no fueron tratados por progresión o muerte precoz, sigue siendo un factor significativo en el análisis univariante. La alta tasa de pacientes tratados y su uso individualizado en función de los tratamientos previos han podido influir en el resultado positivo en nuestros pacientes.

Un tema debatido es la indicación de cirugía de MP en pacientes con afectación hepática previa o sincrónica reseccable. Aunque algunos autores han encontrado que el antecedente de metástasis hepáticas reseccadas es un factor de mal pronóstico⁹, los trabajos que han analiza-

do específicamente esta cuestión concluyen que no debe considerarse una contraindicación para la realización de la cirugía pulmonar²⁷⁻³⁰. En nuestros pacientes, aunque la presencia de metástasis hepáticas se asoció a una supervivencia mediana inferior, no resultó ser un factor pronóstico estadísticamente significativo. Además, los 30,9 meses de supervivencia mediana conseguida en estos pacientes es muy superior a las previsiones más optimistas con cualquier otra modalidad de tratamiento. Por ello consideramos que no debe contraindicarse la metastasectomía pulmonar por el antecedente de metástasis hepáticas extirpadas o por la presencia concomitante de lesiones hepáticas susceptibles de resección.

La recidiva pulmonar después de metastasectomía es un problema crucial durante el seguimiento, y la indicación de reintervención es objeto de discusión. En la serie de McAfee et al⁵ los pacientes reintervenidos por progresión pulmonar tuvieron una supervivencia a los 5 años del 30%. En nuestra serie, los 11 pacientes a quienes se realizó una segunda metastasectomía pulmonar presentaron una supervivencia menor, pero, lo que es más importante, ésta no difirió de la del conjunto de la serie.

En conclusión, creemos que todos los pacientes con MP de cáncer colorrectal potencialmente resecables según los criterios empleados en nuestro estudio deben considerarse candidatos a cirugía, dada la ausencia de factores pronósticos universalmente aceptados. En los pacientes con varios factores adversos, como valores elevados de CEA preoperatorio y el tamaño de la MP mayor, debería considerarse el uso de nuevas estrategias terapéuticas, como la quimioterapia neoadyuvante, la realización de un estudio de extensión más exhaustivo que incluya una PET y la inclusión en protocolos de seguimiento más estrecho. Aunque son necesarios más estudios, pensamos que, dados nuestros resultados y su eficacia demostrada en la enfermedad avanzada y tras la resección del carcinoma primario, debe considerarse la administración de quimioterapia adyuvante tras metastasectomía pulmonar.

BIBLIOGRAFÍA

- Jemal A, Siegel R, Ward E, Murray T, Xu J, Smigal C, et al. Cancer statistics, 2006. *CA Cancer J Clin*. 2006;56:106-30.
- 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.
- Meyerhardt JE, Mayer RJ. Systemic therapy for colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2005;352:476-87.
- 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.
- 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.
- Regnard 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.
- McCormack PM, Burt ME, Bains MS, Martini N, Rusch VW, Ginsberg RJ. Lung resection for colorectal metastases. 10-year results. *Arch Surg*. 1992;127:1403-6.
- Girard P, Ducreux M, Baldeyrou P, Rougier P, Le Chevalier T, Bougaran J, et al. Surgery for lung metastases from colorectal cancer: analysis of prognostic factors. *J Clin Oncol*. 1996;14:2047-53.
- 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.
- 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.
- Irshad K, Ahmad F, Morin JE, Mulder DS. Pulmonary metastases from colorectal cancer: 25 years of experience. *Can J Surg*. 2001;44:217-21.
- Sakamoto T, Tsubota N, Iwanaga K, Yuki T, Matsuoka H, Yoshimura M. Pulmonary resection for metastases from colorectal cancer. *Chest*. 2001;119:1069-72.
- 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.
- Saito Y, Omiya H, Kohno K, Kobayashi T, Itoi K, Teramachi M, et al. Pulmonary metastasectomy for 165 patients with colorectal carcinoma: a prognostic assessment. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2002;124:1007-13.
- Pfannschmidt J, Muley T, Hoffman H, Dienemann H. Prognostic factors and survival after complete resection of pulmonary metastases from colorectal carcinoma: experiences in 167 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2003;126:732-9.
- Watanabe I, Arai T, Ono M, Sugito M, Kawashima K, Ito M, et al. Prognostic factors in resection of pulmonary metastases from colorectal cancer. *Br J Surg*. 2003;90:1436-40.
- Pop D, Venissac N, Leo F, Karimjee BS, López S, Mouroux J. Surgical treatment of pulmonary metastases of colorectal cancer. Do the indications evolved? *Ann Chir*. 2004;129:589-95.
- Vogelsang H, Haas S, Hierholzer C, Berger U, Siewert JR, Præuer H. Factors influencing survival after resection of pulmonary metastases from colorectal cancer. *Br J Surg*. 2004;91:1066-71.
- Fong Y. Surgical therapy of hepatic colorectal metastases. *CA Cancer J Clin*. 1999;49:231-55.
- O'Connell JB, Maggard MA, Ko CY. Colon cancer survival rates with the new American Joint Committee on Cancer sixth edition staging. *J Natl Cancer Inst*. 2004;96:1420-5.
- 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.
- Torres Lanzas J, Ríos Zambudio A. La cirugía en las metástasis pulmonares. *Arch Bronconeumol*. 2002;38:403-5.
- Pastorino U, Buyse M, Friedel G, Ginsberg RJ, Girard P, Goldstraw P, et al. Long-term results of lung metastasectomy: prognostic analyses based on 5206 cases. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1997;113:37-49.
- Pages Navarrete C, Ruiz Zafra J, Simón Adiego C, Díez Pina JM, Cueto Ladrón de Guevara A, Sánchez-Palencia Ramos A. Tratamiento quirúrgico de las metástasis pulmonares: estudio de supervivencia. *Arch Bronconeumol*. 2000;36:569-73.
- Köhne CH, Cunningham D, Di Costanzo F, Glimelius B, Blijham G, Aranda E, et al. Clinical determinants of survival in patients with 5-fluorouracil-based treatment for metastatic colorectal cancer: results of a multivariate analysis of 3825 patients. *Ann Oncol*. 2002;13:308-17.
- Douillard JY, Bennouna J. Adjuvant chemotherapy for colon cancer: a confusing area. *Ann Oncol*. 2005;16:1853-4.
- Regnard JF, Grunenwald D, Spaggiari L, Girard P, Elias D, Ducreux M, et al. Surgical treatment of hepatic and pulmonary metastases from colorectal cancers. *Ann Thorac Surg*. 1998;66:214-9.
- Kobayashi K, Kawamura M, Ishihara T. Surgical treatment for both pulmonary and hepatic metastases from colorectal cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1999;118:1090-6.
- Robinson BJ, Rice TW, Strong SA, Rybicki LA, Blackstone EH. Is resection of pulmonary and hepatic metastases warranted in patients with colorectal cancer? *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1999;117:66-76.
- Headrick JR, Miller DL, Nagorney DM, Allen MS, Deschamps C, et al. Surgical treatment of hepatic and pulmonary metastases from colon cancer. *Ann Thorac Surg*. 2001;71:975-80.