

Resultados y enfoque de la metastasectomía pulmonar en el Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología de Cuba

Results and approach of lung metastasectomy in the National Institute of Oncology and Radiobiology of Cuba

Juan Carlos Collado Otero,^I Dagmar Paredes López^{II} y Deborah Danta Fundora^{III}

^I Especialista de II Grado en Cirugía General. Profesor Asistente. Investigador Auxiliar. Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología (INOR). La Habana, Cuba.

^{II} Especialista de I Grado en Cirugía General y Medicina General Integral. Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología (INOR). La Habana, Cuba.

^{III} Especialista de I Grado en Cirugía General y Medicina General Integral. Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología (INOR). La Habana, Cuba.

RESUMEN

INTRODUCCIÓN. El objetivo de esta presentación fue identificar los factores pronósticos relacionados con mayor supervivencia tras la metastasectomía pulmonar, para todo tipo de tumor primario, practicada en el Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología de Cuba.

MÉTODOS. Se realizó un estudio ambispectivo, no aleatorizado. El universo de estudio estuvo integrado por pacientes con metástasis pulmonares de origen intra o extrapulmonar.

RESULTADOS. En el análisis univariado resultaron indicadores positivos predictivos de mayor intervalo libre de enfermedad y supervivencia global a los 3 años, el número ($p = 0,004$) y el tamaño ($p = 0,02$) de las metástasis, así como el tiempo libre de enfermedad ($p = 0,012$). La vía de abordaje, así como la técnica de resección empleada, no influyeron en la supervivencia global a los 3 años ni en el intervalo libre de enfermedad, siempre que todas las metástasis fueran resecaadas ($p > 0,05$). La técnica de resección permitió la exéresis de todas las lesiones detectables, con un margen de tejido sano, y se preservó al máximo el parénquima

pulmonar. El volumen adecuado y la técnica de resección dependieron del número, tamaño y localización de las lesiones. El tiempo de seguimiento mínimo fue de 3 años.

CONCLUSIONES. El intervalo libre de enfermedad fue identificado como el factor más importante para el pronóstico. El análisis de supervivencia nos permitió estratificar a los pacientes en grupos de riesgo según la progresión del tumor y sobre la base del tamaño y número de las lesiones y del intervalo libre de la enfermedad tras la escisión del tumor primario.

Palabras clave: Metástasis pulmonar, metastasectomía pulmonar.

SUMMARY

INTRODUCTION. The aim of this paper was to identify the prognostic factors related to higher survival after lung metastasectomy for all types of primary tumor performed in the National Institute of Oncology and Radiobiology of Cuba.

METHODS. An ambispective nonrandomized study was undertaken. The study group was composed of patients with lung metastases of intra- or extrapulmonary origin.

RESULTS. In the univariate analysis, the number ($p = 0.004$) and size ($p = 0.02$) of the metastasis, as well as the disease free time ($p = 0.012$) proved to be positive predictive indicators of a longer disease free interval and a higher global survival at 3 years. The approach route and the resection technique used did not influence either on global survival at 3 years or on the disease free interval, provided that all the metastases were resected ($p > 0.05$). The resection technique allowed the exeresis of all the detectable lesions with a margin of sound tissue, and lung parenchyma was preserved at the most. The adequate volume and the resection technique depended on the number, size and localization of the lesions. The minimum time of follow-up was 3 years.

CONCLUSIONS. The disease free interval was identified as the most important factor for prognosis. The survival analysis permitted to stratify the patients into risk groups according to the progression of the tumor and on the basis of the size and amount of lesions and of the disease free interval after the excision of the primary tumor.

Key words: Lung metastasis, lung metastasectomy.

INTRODUCCIÓN

La primera resección de una metástasis (MT) pulmonar la realizó Weinlechner en 1821. Hasta la década de 1980, la indicación de cirugía se limitó a pacientes con metástasis únicas descubiertas tras un largo intervalo desde el tratamiento del tumor primario.¹ La mejora de los métodos diagnósticos, del seguimiento clínico de los pacientes con cáncer, de la anestesia y de las técnicas quirúrgicas permitieron ampliar las indicaciones de la metastasectomía pulmonar.²

En la actualidad, todo paciente con MT pulmonares aisladas debe evaluarse para metastasectomía pulmonar. Asimismo, algunos pacientes muy seleccionados con MT pulmonares y extrapulmonares también pueden beneficiarse de la cirugía.

Las autopsias demuestran que aproximadamente en el 20 % de los pacientes que fallecen por neoplasias, el pulmón es el único asiento de focos tumorales detectables.¹⁻³ Es posible que las MT pulmonares aisladas representen una manifestación particular de la afectación neoplásica sistémica, con un comportamiento biológico más favorable. A pesar de que no existen estudios controlados, numerosos análisis de series retrospectivas muestran una clara ventaja, en términos de supervivencia, tras metastasectomía pulmonar.^{2,4,5} El propósito de nuestra investigación fue identificar los factores que pueden predecir los resultados luego de la resección.

Nos motivó la introducción en el país del moderno esquema de tratamiento multidisciplinario de la enfermedad metastásica pulmonar, la incorporación de las técnicas de cirugía aceptadas internacionalmente y la evaluación de criterios de reseabilidad y curabilidad, modificando conceptos vigentes.

MÉTODOS

Se realizó un estudio ambispectivo, no aleatorizado. Se utilizó una base de datos de *Microsoft Excel* y el programa *SPSS* para Windows 12.0. La información se resumió en forma de números y porcentajes. Los resultados se presentaron en tablas y gráficos adecuados. El análisis de supervivencia e intervalo libre de eventos se realizó por el método de Kaplan-Meier. Se aplicó el estadígrafo *t* de Student y *ji* al cuadrado de Pearson, para buscar asociación estadística en el análisis univariado entre intervalo libre de eventos (ILE) y supervivencia global (SV) a 3 años y tamaño y número de MT y tiempo libre de enfermedad (tiempo transcurrido entre el tratamiento del tumor primario y la aparición de la enfermedad metastásica). El nivel de significación utilizado fue de 0,05. También se analizaron las variables vía de abordaje y técnica quirúrgica de la metastasectomía.

El universo de estudio estuvo constituido por los pacientes con metástasis pulmonares de origen intra o extrapulmonar. La muestra quedó conformada por los que cumplieron los criterios de inclusión siguientes:

- Tumor primario controlado o controlable.
- Todas las MT pueden researse con margen suficiente.
- Suficiente reserva funcional respiratoria prevista tras la metastasectomía.
- Inexistencia de MT extrapulmonares (excepto casos muy seleccionados).
- Inexistencia de un tratamiento más eficaz. Si las MT pulmonares recurrieron tras la resección completa y el paciente cumple los requisitos generales, se indicó repetir una o más veces la exéresis.

Las vías de abordaje para la realización de metastasectomía pulmonar fueron la toracotomía posterolateral estándar, la axilar vertical (Nuzio de Paola y Morelli), la toracotomía anterolateral uni o bilateral sin o con transección esternal (Clamshell) y la toracoscopia videoasistida.

La técnica de resección permitió la exéresis de todas las lesiones detectables, con una margen de tejido sano se aconsejó 1 cm, y se preservó al máximo el parénquima pulmonar. Para ello, el cirujano palpó el pulmón, tanto insuflado como atelectásico, e identificó, marcó y extirpó todas las lesiones. También se exploró el resto de las estructuras intratorácicas, especialmente el hilio pulmonar y el mediastino. El volumen adecuado y la técnica de resección dependieron del número, tamaño y localización de las lesiones. El tiempo de seguimiento mínimo fue de 3 años.

RESULTADOS

Se revisaron 132 expedientes clínicos y se excluyeron 86 enfermos, fundamentalmente a causa de: MT en posición comprometedoras (consideradas irresecables) y MT extrapulmonares sincrónicas. La media de edad de los pacientes fue de 49 (rango de 12 a 78). La [tabla](#) refleja las características generales de los pacientes incluidos en la investigación.

TABLA. Características generales de las metástasis pulmonares

Histología del tumor primario	n = 73	%
Sarcoma de partes blandas	7	16
Condrosarcoma	2	5
Osteosarcoma	8	18,4
Sarcoma sinovial.	3	7
Histiocitoma fibroso maligno	3	7
Adenocarcinoma colon-recto	8	18,4
Carcinoma epidermoide de laringe	2	5
Carcinoma epidermoide de cérvix	1	2,2
Cilindroma glándula exocrina	3	7
Carcinoma ductal mama	3	7

Fuente: Expedientes clínicos.

En el análisis univariado resultaron indicadores positivos predictivos de mayor intervalo libre de eventos y sobrevida global a los 3 años el número y el tamaño de las MT, así como el tiempo libre de enfermedad. En los pacientes que presentan MT únicas ($p = 0,004$) ([figura 1](#)), con un diámetro máximo de 4 cm ($p = 0,02$) o menos, con un intervalo libre de enfermedad de más de 12 meses ($p = 0,012$) ([figura 2](#)), después de la resección del tumor primario; el promedio de sobrevida de fue de 32 meses comparado con 16 meses para aquellos con metástasis múltiples de un tamaño de 4 cm o más o intervalo libre de enfermedad menor de 12 meses.

Sobrevida después de la toracotomía

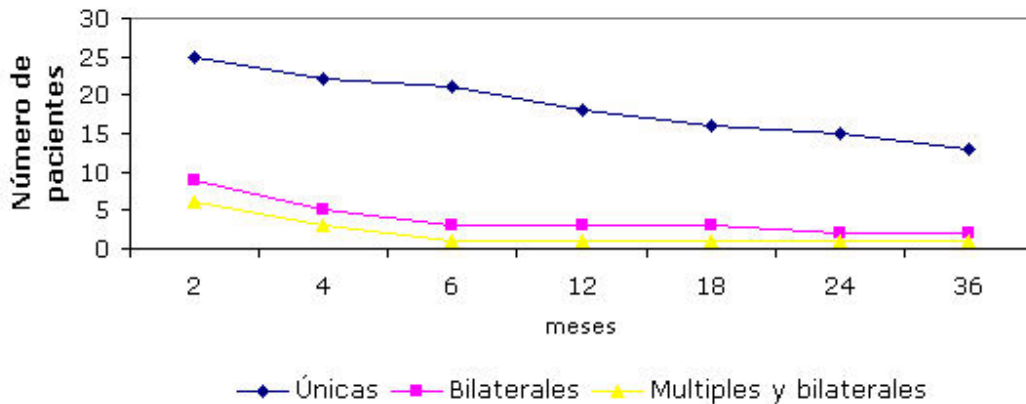


FIGURA 2. Factor pronóstico: número de metástasis.
Las curvas de sobrevida incluyen la mortalidad operatoria.
 $p = 0,004$; Seguimiento mínimo: 3 años
Fuente: Expedientes clínicos.

Sobrevida después de la toracotomía

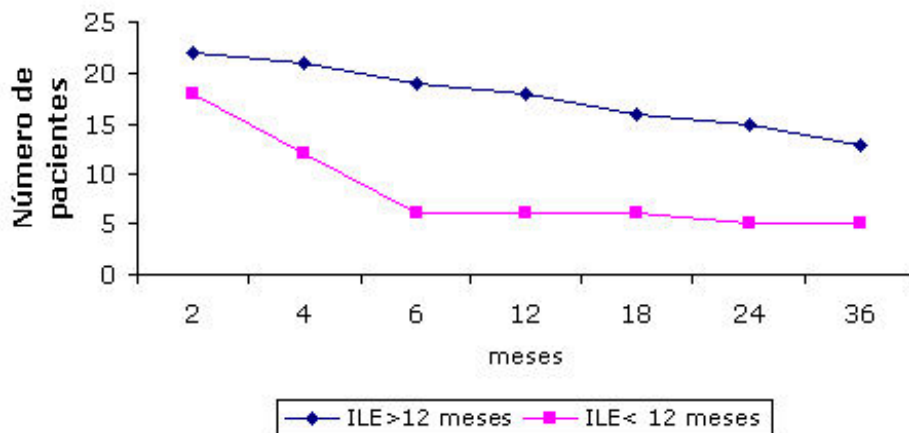


FIGURA 2. Factor pronóstico: intervalo libre de enfermedad
Las curvas de sobrevida incluyen la mortalidad operatoria.
Seguimiento mínimo: 3 años.
ILE: intervalo libre de enfermedad (meses); $p = 0,012$
Fuente: Expedientes clínicos.

La vía de abordaje así como la técnica de resección empleada no influyeron en la supervivencia global a los 3 años ni en el intervalo libre de eventos, con tal de que todas las MT fueran reseçadas ($p > 0,05$). Ocho pacientes fueron sometidos a dos o más operaciones para lograr eliminar las lesiones metastásicas. En 20 pacientes la resección transegmentaria o «en cuña» fue apropiada para las lesiones periféricas y pequeñas ([figura 3](#)). La resección de lesiones profundas de 7 pacientes se realizó mediante la denominada «resección de precisión», que consistió en una neumotomía y escisión del parénquima que rodea al nódulo, usando bisturí eléctrico. En 12 enfermos con MT que se localizaron centralmente, y en dos casos

de MT únicas, grandes y con sospecha de que pudiera tratarse de un carcinoma broncogénico, la técnica de elección fue la lobectomía. La neumonectomía y las resecciones extendidas a las estructuras adyacentes también se indicaron en otros 2 pacientes seleccionados.



FIGURA 3. Pieza quirúrgica de resección extraanatómica o «atípica» transegmentaria por toracoscopia videoasistida, que permitió tratar nódulos metastásicos múltiples en posición periférica y subpleural.

DISCUSIÓN

No se han generalizado los criterios para la selección de los pacientes con MT pulmonares que van a ser sometidos a resección quirúrgica. Los estudios publicados hasta la fecha que enfocan los factores pronósticos son muy heterogéneos en relación con los pacientes que deben incluirse, extensión de la intervención, variables estudiadas y los métodos estadísticos utilizados para el análisis e interpretación.¹⁻³

Según los datos del Registro Internacional de Metástasis Pulmonares, la supervivencia global tras metastasectomía pulmonar es del 36 %, 26 % y 22 % a los 5, 10 y 15 años, respectivamente.³⁻⁵ El análisis multivariado muestra que son factores pronóstico favorables la reseccabilidad completa: los tumores de células germinales, un intervalo libre de enfermedad entre el tumor primitivo y la aparición de MT igual o superior a 36 meses, y la existencia de un nódulo único.^{6,7} Sin embargo, esta publicación falla al incluir todas las MT pulmonares sin diferenciar el tipo de tumor y su origen.

El tamaño máximo de la MT pulmonar resecada fue identificado como un factor predictivo significativo en la supervivencia luego de la toracotomía. Asimismo, *Todd*⁷ y

Groeger⁸ demostraron la univariable significación del tamaño de la MT, con diámetro de 3 cm o más.

Las resecciones pulmonares limitadas: transegmentarias o segmentarias fueron realizadas para la eliminar las MT en casi el 40 %, comparada con el 50% de otras series publicadas. Este bajo porcentaje refleja la conducta de preservar tanto parénquima pulmonar como sea posible, si se le compara con el 67% señalado en el Registro Internacional de las MT pulmonares para todo tipo de tumor.⁹ El tamaño de las metástasis pulmonares no determina entre nosotros el tipo de procedimiento quirúrgico; aún grandes lesiones pueden ser tratadas por resecciones extra-anatómicas.

El intervalo libre de enfermedad fue identificado como el factor más importante para el pronóstico. Esto ha sido consistentemente señalado en otros estudios como factor de importancia.^{6,9} En el Registro Internacional de la metástasis del pulmón, un intervalo libre de la enfermedad de 36 meses es considerado como factor pronóstico positivo significativo cuando se incluye en el análisis los diferentes tipos de tumor.¹⁰

El análisis de supervivencia nos permitió estratificar a los pacientes en grupos de riesgo debido a la progresión del tumor luego de haber realizado la resección pulmonar, basados en el tamaño y número de las lesiones y el intervalo libre de la enfermedad luego de la escisión del tumor primario. Este modelo puede ser usado para seleccionar a los pacientes que probablemente se beneficiarán con las resecciones pulmonares.

La heterogeneidad histológica de la muestra y el tamaño pequeño de la serie nos hacen señalar que se considera de la mayor importancia realizar estudios controlados nacionales multiinstitucionales, en grupos grandes de pacientes, para corroborar el valor real del abordaje quirúrgico de la enfermedad metastásica pulmonar para cada tipo de tumor.

Recientemente la perfusión pulmonar selectiva basada fundamentalmente en gencitabina y la terapia inhalatoria con interleucina-2, parecen ofrecer una ventaja adicional en el contexto del manejo de la enfermedad metastásica pulmonar.⁹ Así es posible modificar el pronóstico tan sombrío de estos pacientes, quienes hasta hace algunos años vivían pocos meses después del diagnóstico.^{8,10,11}

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kaplan E, Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. J Am Stat Assoc 1985;53:457-81.
2. McCormack PM, Burt ME, Bains MS, Martini M, Rusch VW, Ginsberg RJ. Lung resection for colorectal metastases 10-year results. Arch Surg 1992;127:14036.
3. Hermanck P. PTNM and residual tumor classifications: problems of assessment and prognostic significance. World J Surg 1995;19:184-90.
4. Pastorino U, McCormack PM, Ginsberg RJ. A new staging proposal for pulmonary metastases. The results of analysis of 5206 cases for resected pulmonary metastases. Chest Surg Clin North Am 1998;8:197-202.

5. Parsons AM, Detterbeck FC, Parker LA. Accuracy of helical CT in the detection of pulmonary metastases: is intraoperative palpation still necessary? *Ann Thorac Surg* 2004; 78:1910-8.
6. Van Putte BP, Hendriks JM, Romijn S. Isolated lung perfusion with gemcitabine in a rat: pharmacokinetics and survival. *J Surg Res* 2003;109: 18-22.
7. Todd TR. Pulmonary metastectomy. Current indications for removing lung metastases. *Chest* 1993;103:401S-3S.
8. Groeger AM, Kandioler D, Mueller MR. Survival after surgical treatment of recurrent pulmonary metastases. *Eur J Cardiothorac Surg* 1997;12:703.
9. Putnam JB Jr. New and evolving treatment methods for pulmonary metastases. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2002;14:49-56.
10. Huland E, Heinzer H, Huland H. Overview of interleukin-2 inhalation therapy. *Cancer J Sci Am* 2000;6:S104-12.
11. Van Schil PE. Surgical treatment for pulmonary metastases. *Acta Clin Belg* 2002;57:333-9.

Recibido: 28 de julio de 2007.

Aprobado: 16 de octubre de 2007.

Dr. Juan Carlos Collado Otero. Calle 29 y F, El Vedado. La Habana, Cuba. Correo electrónico: cinor@infomed.sld.cu