

112356



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION
PROGRAMA DE RESIDENCIA MEDICA EN
ONCOLOGIA QUIRURGICA

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS
DIRECCIÓN REGIONAL SIGLO XXI
DELEGACIÓN 3 SUROESTE DEL DISTRITO FEDERAL
HOSPITAL DE ONCOLOGIA
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

"RESECCIÓN DE METÁSTASIS PULMONARES
EN PACIENTES CON CÁNCER COLORRECTAL "

TESIS

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE:
ESPECIALISTA EN ONCOLOGÍA QUIRÚRGICA

PRESENTA:

DR. EFRÉN FLORES ÁLVAREZ

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Programa de Maestría y
Abecorato en Ciencias Médicas
Odontológicas y de la Salud
* ABR. 19 2002 *

MÉXICO, D.F.
MARZO DE 2002



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



CENTRO MÉDICO NACIONAL
HOSPITAL DE ONCOLOGÍA
EMERGENCIA E INVESTIGACIÓN

DR. SERAFÍN DELGADO GALLARDO
JEFE DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN MÉDICA
HOSPITAL DE ONCOLOGÍA
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

DR. PEDRO LUNA PÉREZ
TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN ONCOLOGÍA QUIRÚRGICA
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA
HOSPITAL DE ONCOLOGÍA
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

DR. JAVIER KELLY GARCÍA
MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE CIRUGÍA DE TÓRAX
HOSPITAL DE ONCOLOGÍA
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI
(ASESOR CLÍNICO DE TESIS)

DR. JAIME DIEGOPERÉZ
MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE NEUROCIRUGÍA PEDIÁTRICA
HOSPITAL DE PEDIATRÍA
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI
(ASESOR METODOLÓGICO DE TESIS)

Con agradecimiento y amor
a mi esposa, Laura Lorena
y a mis hijos, Laura Lorena, Efrén y Ramiro Yaél

INDICE

RESUMEN	1
ANTECEDENTES CIENTÍFICOS	2
OBJETIVOS	14
MATERIAL, PACIENTES Y MÉTODOS	15
RESULTADOS	19
DISCUSIÓN	23
CONCLUSIONES	28
CUADROS, FIGURAS Y GRÁFICAS	29
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	38

I. RESUMEN

INTRODUCCIÓN: El cáncer colorrectal es una de las neoplasias malignas más frecuentes en el mundo. Entre 10 y 20% de los pacientes tratados con intento curativo desarrollan metástasis pulmonares en algún momento, de estos solo un 10% desarrollan metástasis pulmonar aisladas, es este grupo selecto de pacientes el que se beneficia con la resección quirúrgica de las metástasis pulmonares.

PACIENTES Y MÉTODOS: Se realizó una revisión retrospectiva de los archivos clínicos de los pacientes con enfermedad metastásica pulmonar tratados entre enero de 1975 y diciembre de 2000. Se seleccionaron los casos de cáncer colorrectal primario y entre éstos los tratados con resección quirúrgica. Se efectuó un análisis descriptivo de las variables dependientes, así como determinación del grado de asociación de las variables con sobrevida libre de enfermedad y sobrevida global.

RESULTADOS: Fueron incluidos un total de 22 pacientes con una mediana de edad de 64 años, de los cuales 12 fueron mujeres y 10 varones. La localización del tumor primario correspondió a colon derecho en un caso, colon izquierdo en 8 y recto en 13. Todos fueron adenocarcinomas; ocho bien diferenciados y 14 moderadamente diferenciados. Solo un paciente tuvo síntomas al momento del diagnóstico. El tratamiento consistió en cirugía en quince pacientes y quimioterapia-cirugía en siete. El procedimiento quirúrgico realizado fue metastasectomía en 19 pacientes y lobectomía en cuatro. Doce pacientes tuvieron solo una metástasis y el resto presentaron dos o más. Solo dos pacientes presentaron complicaciones postoperatorias mayores. No hubo muertes postoperatorias. Once pacientes desarrollaron recurrencia pulmonar y uno de ellos re-recurrencia pulmonar. El tratamiento de la recurrencia consistió en metastasectomías en tres pacientes, lobectomía en 5, neumonectomía en 2 y metastasectomías con lobectomía en uno. El intervalo libre de enfermedad promedio entre el tratamiento del primario y el desarrollo de la primera enfermedad metastásica fue de 30 meses y entre el tratamiento de la metástasis y la segunda enfermedad metastásica fue de 24 meses. La mediana de seguimiento fue de 37 meses. La sobrevida global a 1, 3 y 5 años fue de 100 %, 85.7 % y 69.23 %, respectivamente. En relación a la sobrevida libre de enfermedad la única variable que mostró asociación estadísticamente significativa fue el grado histológico del tumor primario ($p=0.045$) y para la sobrevida global fue el número de metástasis ($p=0.046$).

CONCLUSIÓN: La resección de las metástasis pulmonares es una opción terapéutica con baja morbi-mortalidad que ofrece la posibilidad de curación en un grupo bien seleccionado de pacientes con cáncer colorrectal con enfermedad pulmonar metastásica. Para la sobrevida libre de enfermedad el factor pronóstico más importante fue el grado histológico y para la sobrevida global el número de metástasis.

II. ANTECEDENTES CIENTÍFICOS

El cáncer colorrectal constituye actualmente un problema de salud pública en el mundo, de acuerdo a las estadísticas mundiales, los cánceres más frecuentes acorde a su localización son el cáncer de estómago, el de pulmón y el colorrectal. En los Estados Unidos cada año se diagnostican aproximadamente 140,000 nuevos casos de cáncer colorrectal y ocurren más de 60,000 muertes al año por esta causa. Ocupa el segundo lugar como causa más frecuente de neoplasias malignas. En 1993 ocasionó más de 468,000 muertes en el mundo.¹

En México representa un grave problema médico debido al gran número de casos y muertes que ocasiona anualmente sobre todo en la población adulta. En 1996 se notificaron 84,615 casos nuevos de neoplasias malignas, de éstas el 1.5% correspondieron a tumores de localización en colon, recto y ano, ocupando el décimo octavo lugar en frecuencia general, el segundo lugar como causa de mortalidad y fue responsable del 11.4% del total de muertes ocurridas en ese año.²

En el cuatrienio 1993-1996 el IMSS notificó un total de 106,086 casos nuevos de neoplasias malignas, correspondiendo al colon, recto y ano 3,448 casos. En el Hospital de Oncología del CMN SXXI IMSS se concentró 5.3% (5,669) del total de casos registrados durante el período de estudio. Los tumores colorrectales representaron el 2.6 % del total con 146 casos anuales.³

El cáncer colorrectal puede presentarse a cualquier edad, aunque generalmente ocurre entre los 50 y 80 años de edad con un pico de incidencia máxima en la sexta y séptima décadas de la vida, en hombres y mujeres. El tipo histológico más frecuente es el adenocarcinoma, que constituye entre el 95 y 98% del total. Los tipos macroscópicos de cáncer colorrectal incluyen: proliferativo, anular, ulcerativo y linitis plastica.^{4,6}

Se han empleado varios sistemas para clasificar al cáncer colorrectal según su grado de evolución, el más utilizado es el sistema de Dukes modificado por Astler y Coiler que se resume a continuación:

- Estadio A Enfermedad limitada a la mucosa.
- Estadio B1 Enfermedad que invade la muscular de la mucosa.
- Estadio B2 Enfermedad que invade la capa muscular propia.
- Estadio B3 Enfermedad extendida hasta tejido extramural.
- Estadio C1 Estadio B1 con ganglios linfáticos regionales metastásicos.
- Estadio C2 Estadio B2 con ganglios linfáticos regionales metastásicos.
- Estadio C3 Estadio B3 con ganglios linfáticos regionales metastásicos.
- Estadio D Metástasis a distancia.

El tratamiento estándar para el cáncer colorrectal es la resección amplia en bloque del tumor primario y ganglios regionales de acuerdo con la localización de la lesión: hemicolectomía derecha, hemicolectomía izquierda, sigmoidectomía, resección anterior baja (RAB), resección completa de recto con colo-ano anastomosis (RCR/CAA) o resección abdominoperineal (RAP). La supervivencia a cinco años de acuerdo con la

clasificación de Astler y Coller es: etapa A, >95%; etapa B1, 75-100%; etapa B2-3, 50-75%; etapa C1-2-3, 30-50% y; etapa D, <10%^{4,6,7}

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 involucrados en la diseminación hematógena. De los pacientes sometidos a cirugía con intento curativo 10 a 20% desarrollan metástasis pulmonares en algún momento, de estos solo un 10% desarrollarán metástasis pulmonar única. No existe evidencia de que el tratamiento sistémico con quimioterapia sola o combinada mejore la sobrevida de estos pacientes por lo que la resección de las metástasis pulmonares es la única opción terapéutica que ofrece la posibilidad de curación.^{8,9}

Aproximadamente 95 % de los enfermos con metástasis pulmonares son asintomáticos; se les diagnostica durante los controles posteriores a la cirugía, a quimioterapia o radioterapia; en ocasiones, lesiones únicas o múltiples pulmonares aparecen en un control radiográfico tomado por diversas razones y son la primera manifestación de un tumor primario no diagnosticado, oculto. La mayoría de los enfermos sintomáticos tienen lesiones irresecables. El carcinoma colorrectal puede dar metástasis a la submucosa bronquial y hacerse sintomáticos, producen tos, sangrado, broncoespasmo y signos clínicos y radiográficos de obstrucción bronquial; con gran frecuencia producen metástasis a hígado, encéfalo, huesos y ganglios mediastinales.¹⁰

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 de un abordaje diagnóstico y terapéutico quirúrgico diferente. En caso contrario la citología no es recomendada rutinariamente.¹¹

Ibarra y Kelly¹⁰ enumeran todos los criterios conocidos para la resección de metástasis con propósitos curativos, incluyen: (1) conocimiento preciso de la histología del tumor primario, (2) carencia de tratamiento alterno efectivo para las metástasis, (3) control del primario; el tumor ha sido tratado en forma radical y no existe ningún dato de recurrencia local, (4) ausencia de metástasis extrapulmonares, excepto que también sean operables simultánea o consecutivamente, (5) resección técnicamente posible de todas las lesiones, (6) pronóstico funcional pulmonar favorable después de resecadas todas las lesiones y condiciones cardiovasculares, renales, neurológicas y metabólicas satisfactorias, (7) tiempo de duplicación favorable y (8) período libre de enfermedad prolongado. Actualmente se acepta que las indicaciones para la resección de metástasis pulmonares son simplemente la presencia de enfermedad resecable confinada al pulmón en pacientes que pueden tolerar la resección pulmonar con un riesgo razonable y en los cuales el tumor primario esta controlado o es controlable.¹²

Los pacientes con incontables metástasis pulmonares suelen ser descartados para manejo quirúrgico, de forma similar la presencia de derrame pleural concomitante con

citología positiva para malignidad contraindica la resección quirúrgica, ya que la cavidad pleural está contaminada por células neoplásicas.¹¹

La era moderna de la metastasectomía inició en 1939, cuando Barney y Churchill¹³ realizaron la primer lobectomía por enfermedad pulmonar metastásica en un paciente con un carcinoma renal de células claras considerando que se trataba de un carcinoma broncogénico, el paciente fue tratado tiempo después con nefrectomía y vivió 23 años después de la cirugía. Blalock¹⁴ en 1944 reportó el primer paciente tratado con resección de metástasis pulmonares de adenocarcinoma colorrectal.

La extensión de la resección quirúrgica ha cambiado considerablemente en los últimos años con una tendencia a realizar procedimientos resectivos menores para preservar la mayor cantidad posible de tejido pulmonar funcional y realizar lobectomías y neumonectomías solo en aquellos pacientes con enfermedad pulmonar metastásica recurrente o residual que no es posible ser removida por procedimientos menores.¹²

Para la evaluación inicial, especialmente si existe evidencia clínica de reserva pulmonar disminuida, se indica la gasometría arterial; los pacientes con pO₂ menor de 60 mmHg y/o pCO₂ 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 FEV₁ menor de 900 ml son también descartados para cirugía, en los restantes se hace un cálculo del FEV₁ posoperatorio, si el FEV₁ es igualmente menor de 900 ml el paciente no es candidato a cirugía. Para el cálculo del FEV₁ posoperatorio

se considera que un segmento pulmonar representa poco menos del 6% del parénquima pulmonar y un porcentaje paralelo en el FEV1. 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.¹¹

El abordaje quirúrgico óptimo depende de varios factores: el estado funcional pulmonar, la lateralidad, el sitio (anterior, posterior, superficial, profundo, central, cerca del hilio), número de lesiones metastásicas, histología del tumor primario y sitio de trabajo. La esternotomía media es ventajosa porque resuelve el problema de ambos lados con una sola incisión que menos dolorosa y de menor repercusión funcional; son de difícil acceso las lesiones posteriores y basales, especialmente del lado izquierdo. La incisión posterolateral clásica con corte muscular da excelente exposición; excepcionalmente puede ir seguida de toracotomía contralateral durante el mismo acto quirúrgico. Si se disecan perfectamente los músculos para evitar cortarlos y se entra al tórax por el triángulo de auscultación la técnica resulta más tardada pero la exposición que proporciona es buena. La "minitoracotomía" lateral intercostal limitada es un abordaje que evita la incisión de músculos, produce menos dolor y proporciona un acceso adecuado a la cavidad pleural.^{10,15,16}

Aunque se practica cada vez más, la cirugía toracoscópica no tiene lugar en la resección de la enfermedad metastásica pulmonar pues no permite palpar el pulmón buscando metástasis parénquimatosas que puedan haber escapado a la detección por la tomografía computarizada.^{10, 17}

La extensión de la resección de las metástasis pulmonares es determinada por el sitio y el número de lesiones preservando la mayor cantidad de parénquima pulmonar mientras se asegura una resección completa; un margen de 1 a 2 cm es suficiente para la mayoría de las lesiones. Las metástasis periféricas se pueden tratar casi siempre por resección en cuña con pinzas y sutura manual o con engrapadoras, con metastasectomía precisa con electrocauterio o láser o rara vez por segmentectomía anatómica; en caso necesario se resecan en bloque fragmentos de pared, diafragma, pericardio o vena cava superior; las lesiones centrales pueden requerir de lobectomía o, en algunos casos, hasta neumonectomía. Cuando no existe evidencia histológica de diferenciación entre metástasis de cáncer colorrectal y un segundo adenocarcinoma primario de pulmón una lobectomía es el procedimiento más adecuado. La simple enucleación de las lesiones se acompaña de altos porcentajes de recurrencia local. Cuando las adenopatías son resecables con mínima morbilidad deben resecarse en forma de una linfadenectomía mediastinal.^{8, 10, 11}

Aunque las resecciones lobares y sublobares son procedimientos aceptados en el tratamiento de las metástasis pulmonares, la neumonectomía es considerada como un procedimiento demasiado extenso para pacientes con enfermedad en etapa IV. Un reporte reciente de Nung y cols.¹⁸ que incluye un total de 5 206 pacientes del International Registry of Lung Metastases (IRLM) tratados entre 1962 y 1994 por metástasis pulmonares, de los cuales 38 fueron tratados con neumonectomía, 35 por enfermedad recurrente y 3 por enfermedad residual, con una mortalidad operatoria de 3

% (1 de 38 pacientes) y una sobrevida a 5 años de 30%. Estos resultados indican que es un procedimiento que puede ser efectuado en pacientes seleccionados con una mortalidad y sobrevida a largo plazo aceptables.

La influencia de factores pronósticos de sobrevida han sido objeto de gran controversia. Se ha reportado que el intervalo libre de enfermedad, el sitio y la etapa del cáncer colorrectal primario, el patrón histológico del tumor primario, los niveles preoperatorios de ACE, el número, la extensión y localización de la lesión metastásica y la extensión de la resección de la metástasis son factores que pueden influir de manera significativa en la tasa de sobrevida.

Algunos estudios presentan que si se realiza una resección quirúrgica completa no existirá una diferencia estadística significativa entre la sobrevida de los pacientes con relación al número de metástasis, sin embargo otros autores reportan mayor sobrevida en pacientes con lesiones metastásicas únicas.¹⁹⁻²²

Mansel y cols.⁹ observaron una asociación significativa entre la sobrevida y el número de metástasis pulmonares presentes en la toracotomía. En pacientes con metástasis pulmonares únicas la sobrevida a 5 años fue de 49 %, en contraste con los pacientes con dos o más lesiones metastásicas que tuvieron una sobrevida a 5 años de solo 8 %. El intervalo libre de enfermedad es considerado como un factor pronóstico independiente de sobrevida en pacientes con metástasis pulmonares. Temple y Ketcham²³ reportan una reducción entre 10 y 40 % en la sobrevida a 5 años de

pacientes con un período libre de enfermedad menor de un año en comparación con un período libre de enfermedad mayor a 5 años.

Los niveles de antígeno carcinoembrionario (ACE) han sido documentados como un factor pronóstico de importancia cuando se analizan los resultados del tratamiento de las metástasis hepáticas, pero también parece serlo en las metástasis pulmonares. Girard²⁰ reporta una sobrevida de 16% en pacientes con niveles preoperatorios de ACE elevados, mientras la sobrevida fue de 47% en pacientes con niveles de ACE preoperatorios normales. Este autor sugiere una cuidadosa búsqueda de actividad neoplásica extratorácica en pacientes con niveles de ACE preoperatorios elevados y considerar el empleo de quimioterapia complementaria.

Todos los reportes publicados concuerdan que tanto el tumor primario como las metástasis pulmonares deben ser reseçadas radicalmente (micro y macroscópicamente). Las series más grandes han reportado sobrevidas actuariales después de una resección incompleta de 13% a 5 años y 7% a 10 años, mientras que con una resección completa la sobrevida a 5 años aumenta a 36%, a 26% a 10 años y alcanza un 22% a 15 años.^{20, 26} Zanella y cols.⁸ observaron que una resección radical fue el único factor pronóstico independiente para sobrevida libre de enfermedad, aunque no tuvo relevancia en la sobrevida global.

Los criterios tradicionales para la resección de metástasis pulmonares colorrectales incluyen la ausencia de enfermedad extrapulmonar, sin embargo McAfee y cols.¹⁶ en su

serie observaron que la presencia de enfermedad metastásica resecable localizada en el hígado, cerebro, intestino y pared abdominal no fue asociada a una disminución en la sobrevida; la sobrevida a 5 años para pacientes con enfermedad extrapulmonar resecada fue de 30.0% vs. 30.7% para aquellos sin enfermedad extrapulmonar. Por otro lado, Okumura y cols.²⁷ reportan una serie de 39 pacientes en los cuales la presencia de metástasis extrapulmonares fue un factor pronóstico desfavorable. La sobrevida a 5 años para pacientes tratados con resección hepática por metástasis de carcinoma colorrectal varía entre 25 y 48%; a la luz de estos resultados, la metastasectomía puede ser benéfica solo cuando las metástasis están confinadas al órgano que es el primer filtro hematogénico metastásico del tumor primario.

Debido a que las recurrencias pulmonares dependen principalmente de la presencia de enfermedad microscópica residual en el parénquima pulmonar después de la resección de las metástasis, la quimioterapia adyuvante puede mejorar los resultados quirúrgicos y reducir el riesgo de recurrencia, sin embargo no existe ningún estudio clínico al respecto y es necesario un ensayo clínico controlado para poder determinar si la quimioterapia sistémica realmente mejora los resultados quirúrgicos.⁸

El pulmón es el sitio más frecuente de recurrencia después de una resección pulmonar de metástasis.²⁸ Es necesario un seguimiento cuidadoso de los pacientes para detectar enfermedad recurrente en una fase temprana y potencialmente curable. McAffe y cols.¹⁶ recomiendan telerradiografía de tórax, tomografía computarizada del tórax y medición del ACE en forma semestral; un seguimiento de por vida debido a que las

metástasis pulmonares recurrentes pueden aparecer después de muchos años de la primera resección pulmonar.

Una segunda resección pulmonar es factible y segura en pacientes seleccionados. La supervivencia en pacientes sometidos a una segunda cirugía por metástasis pulmonares de cáncer colorrectal es similar a la observada en pacientes tratados con solo una resección pulmonar. Se ha observado asimismo una morbilidad y mortalidad operatoria similar en pacientes tratados con toracotomías repetidas.^{15, 16, 27-30}

Pastorino y cols.³¹ en base a los resultados obtenidos por el IRLM construyeron un agrupamiento pronóstico simple y válido en diferentes tipos de tumores (excepto tumores de células germinales y tumor de Wilms), emplea tres parámetros de importancia pronóstica: resecabilidad, intervalo libre de enfermedad y número de metástasis. Entre los pacientes con lesiones resecables, un periodo libre de enfermedad de menos de 36 meses y las metástasis múltiples son considerados como factores de riesgo independientes. Se construyen cuatro grupos de pronóstico:

Grupo I: Enfermedad resecable sin factores de riesgo (PLE \geq 36 meses y metástasis única).

Grupo II: Enfermedad resecable con un factor de riesgo (PLE < 36 meses o metástasis múltiples).

Grupo III: Enfermedad resecable con dos factores de riesgo (PLE < 36 meses y metástasis múltiples).

Grupo IV: Enfermedad no resecable.

La sobrevida media para el grupo I es de 61 meses, 34 meses para el grupo II, de 24 meses para el grupo III y para el grupo IV de 14 meses.

El análisis de los resultados obtenidos por McCormack y cols.³² de 144 pacientes tratados con resección de metástasis pulmonares por carcinoma colorrectal primario muestra una sobrevida de 44% a 5 años y 26% a 10 años. Goya y cols.²² reportan resultados similares, en una serie de 66 pacientes observaron sobrevida a 5 y 10 años de 42 y 22%, respectivamente.

III. OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Conocer la experiencia en el tratamiento quirúrgico de los pacientes con cáncer colorrectal primario que desarrollan metástasis pulmonares, en el Hospital de Oncología CMN Siglo XXI.

OBJETIVOS PARTICULARES

1. Conocer la frecuencia de presentación de metástasis pulmonares en pacientes con cáncer colorrectal primario candidatos a tratamiento con cirugía radical con o sin adyuvancia en el Hospital de Oncología CMN Siglo XXI.
2. Conocer los resultados del tratamiento quirúrgico de las metástasis pulmonares en pacientes con cáncer colorrectal tratados en el Hospital de Oncología CMN Siglo XXI.
3. Analizar estadísticamente los resultados obtenidos con el tratamiento quirúrgico de las metástasis pulmonares en pacientes con cáncer colorrectal y compararlos con los reportados en la literatura mundial.

IV. MATERIAL, PACIENTES Y MÉTODOS

DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio descriptivo, transversal, retrolectivo, observacional y analítico (diseño metodológico de revisión de casos).

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Pacientes de cualquier sexo, mayores de 18 años, con tumores primarios del colon y recto, en cualquier etapa clínica de la clasificación de Dukes, con histología de adenocarcinoma, tratados con cirugía radical con o sin terapia adyuvante, que desarrollaron metástasis pulmonares durante su seguimiento y fueron tratados con toracotomía y resección de las metástasis en el servicio de Cirugía de Tórax del Hospital de Oncología del CMN SXXI.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Pacientes con expedientes extraviados o con expedientes con información insuficiente para el análisis estadístico.

VARIABLE INDEPENDIENTE

VARIABLE: Metástasis pulmonares de cáncer colorrectal primario.

DEFINICIÓN CONCEPTUAL: Para fines del estudio se considerará a metástasis pulmonares de cáncer colorrectal como la enfermedad pulmonar neoplásica secundaria desarrollada durante el diagnóstico o seguimiento de los pacientes con carcinomas colorrectales primarios tratados con cirugía radical con intento curativo y que recibieron ó no tratamiento complementario con quimioterapia o radioterapia.

VARIABLE DEPENDIENTE

VARIABLES: Edad, sexo, enfermedades asociadas, tumor primario (localización, etapa clínica, grado histológico, tratamiento quirúrgico, tratamiento adyuvante, niveles pre y postoperatorios de ACE), intervalos libres de enfermedad, esquemas de QT empleados, número de metástasis, localización de las metástasis, forma de diagnóstico, cuadro clínico, tratamiento de las metástasis y de las recurrencias, niveles de ACE pre y postoperatorios, morbilidad y mortalidad.

METODOLOGÍA

Se realizó una revisión retrospectiva de los registros de cirugía del servicio de Cirugía de Tórax para identificar a los pacientes con enfermedad metastásica pulmonar tratados entre enero de 1975 y diciembre de 2000. Se seleccionaron los casos de cáncer colorrectal primario y entre éstos los tratados con resección quirúrgica.

Una vez seleccionados los pacientes, se revisaron los expedientes clínicos y se procedió a descargar la información en una hoja de recopilación de datos.

Finalmente se procesó la información y se efectuó el análisis estadístico empleando el paquete estadístico SPSS (Statistic Package for Social Sciences) versión 10.0.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizó un análisis descriptivo de cada una de las variables. En las variables cualitativas nominales u ordinales se calculó la frecuencia absoluta y el porcentaje. En las variables cuantitativas se estimó el promedio y la desviación estándar o bien mediana con percentiles según fuera el tipo de distribución de los datos. Para establecer las diferencias se utilizó la prueba de Chi cuadrada o la prueba exacta de Fisher, considerando una significancia estadística cuando el valor de p fue menor a 0.05. Para medir la fuerza de asociación de algunas variables con la sobrevida libre de enfermedad y la sobrevida global se utilizó la prueba de chi cuadrada o la prueba de Kruskal-Wallis, de acuerdo a si la variable fue dicotómica o politómica. Se realizó un análisis de sobrevida por medio de la prueba de Kaplan-Meier y se calcularon sobrevidas globales a 1, 3 y 5 años.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

De acuerdo a lo que norma la ley general de salud y la declaración de Helsinki, se solicitó autorización al Comité local de investigación del Hospital. En vista de que los pacientes fueron analizados solo a través de sus expedientes no se requirió consentimiento informado.

RECURSOS MATERIALES

Se emplearon los recursos propios de la unidad y de los investigadores.

RECURSOS HUMANOS

Los autores del estudio y personal técnico del archivo clínico del HO CMN SXXI.

COLABORADORES

Dr. Carlos Ibarra Pérez (Jefe del servicio de Cirugía de Tórax)

Dr. Saúl Enrique Rodríguez Ramírez (Servicio de Colon y Recto)

Dr. Pedro Luna Pérez (Jefe del departamento de cirugía)

V. RESULTADOS

Fueron incluidos un total de 22 pacientes con diagnóstico corroborado histológicamente de enfermedad pulmonar metastásica de primario colorrectal. La mediana de edad fue de 64 años (amplitud: 37-76 años), doce pacientes fueron mujeres y diez fueron varones. Las enfermedades asociadas más importantes fueron: hipertensión arterial en seis pacientes, diabetes mellitus en 1 y cardiopatía de tipo mixto en uno.

La localización del tumor primario correspondió a colon derecho en un caso, colon izquierdo en 8 y recto en trece. Todos los tumores primarios fueron adenocarcinomas; ocho bien diferenciados, 14 moderadamente diferenciados y no hubo casos de tumores poco diferenciados. La etapa del primario de acuerdo a la clasificación de Dukes modificada por Astler-Coller fue: etapa A, 1; etapa B1, 2; etapa B2, 7; etapa B3, 4; etapa C1, 1, y; etapa C2, 7. Cinco pacientes recibieron tratamiento neoadyuvante con radioterapia y uno con radioterapia y quimioterapia simultánea, todos fueron tumores de recto. El tratamiento quirúrgico del tumor primario correspondió a hemicolectomía derecha en un caso, hemicolectomía izquierda en 6, resección anterior baja en 4 y resección abdominoperineal en once. Recibieron tratamiento adyuvante trece pacientes: 2 con radioterapia, 9 con quimioterapia y dos con radioterapia y quimioterapia. Los esquemas de quimioterapia postoperatoria consistieron en 5-fluoruracilo solo en seis casos, 5-fluoruracilo y leucovorín en 2, 5-fluoruracilo y levamisol en 2 y 5-fluoruracilo e interferón en uno.

La enfermedad pulmonar metastásica fue diagnosticada en los veintidós pacientes por medio de radiografía simple, como estudio rutinario de seguimiento; fue corroborada por medio de tomografía lineal en trece casos y por tomografía computarizada en ocho. Solo un paciente con metástasis pulmonares tuvo síntomas al momento del diagnóstico. El tratamiento consistió en cirugía sola en quince pacientes y quimioterapia-cirugía en siete. El procedimiento quirúrgico realizado fue toracotomía con metastasectomía en 19 pacientes y lobectomía en cuatro. Doce pacientes tuvieron solo una metástasis, 4 tuvieron dos metástasis, 4 presentaron tres lesiones, 1 tuvo cuatro lesiones y uno tuvo cinco metástasis. La localización de las metástasis correspondió al lóbulo superior derecho a doce, lóbulo medio derecho a 3, lóbulo inferior derecho a 8, lóbulo superior izquierdo a 10 y lóbulo inferior izquierdo a ocho. Dos pacientes presentaron complicaciones postoperatorias mayores; un paciente desarrolló falla cardíaca y requirió manejo en la unidad de cuidados intensivos con fármacos inotrópicos por 10 días y otro paciente desarrolló una fuga aérea que se resolvió espontáneamente al cabo de 21 días. No hubo muertes durante el perioperatorio. La mediana de estancia hospitalaria fue de 6 días (amplitud: 3-23 días).

Once pacientes desarrollaron recurrencia pulmonar (segunda enfermedad metastásica) y uno de ellos re-recurrencia pulmonar (tercera enfermedad metastásica). El tratamiento de la recurrencia pulmonar correspondió a cirugía sola en ocho pacientes, quimioterapia en 1 y quimioterapia-cirugía en tres. La cirugía consistió en metastasectomías en tres pacientes, lobectomía en 4, neumonectomía en 2 y metastasectomías con lobectomía en uno.

El nivel de antígeno carcinoembrionario promedio en el pre y postoperatorio del tumor primario fue de 15.6 ng/ml y 2.76 ng/ml, respectivamente; en el pre y postoperatorio de la primera metástasis fue de 6.23 ng/ml y 3.41 ng/ml, respectivamente, y; en el pre y postoperatorio de la recurrencia pulmonar fue de 5.78 ng/ml y 2.24 ng/ml, respectivamente.

El intervalo libre de enfermedad promedio entre el tratamiento del primario y el desarrollo de la primera enfermedad metastásica fue de 30 meses y entre el tratamiento de la metástasis y la segunda enfermedad metastásica fue de 24 meses. Siete pacientes desarrollaron metástasis extrapulmonares: dos en peritoneo, 2 en hueso, 2 en sistema nervioso central y uno en hígado.

La mediana de seguimiento fue de 37 meses; con una supervivencia de 77.27 % y una supervivencia libre de enfermedad de 59.09 %. La supervivencia global a 1, 3 y 5 años fue de 100 %, 85.7 % y 69.23 %, respectivamente. Con relación a la supervivencia libre de enfermedad el análisis de variables tales como edad (< ó > 60 años), localización del tumor primario (colon derecho, colon izquierdo o recto), etapa del tumor primario, nivel de ACE preoperatorio, intervalo libre de enfermedad (< ó > 24 meses), número de metástasis, tratamiento adyuvante y la recurrencia pulmonar no mostró tener asociación; la única variable que mostró asociación estadísticamente significativa fue el grado histológico del tumor primario ($p=0.045$). El mismo análisis de variables fue

efectuado respecto a la supervivencia global encontrando que la única variable con asociación estadísticamente significativa fue el número de metástasis ($p=0.046$).

De acuerdo a la clasificación de Pastorino y cols.³¹ nuestros pacientes fueron agrupados de la siguiente manera:

Grupo I: Enfermedad resecable, sin factores de riesgo (PLE \geq 36 meses y metástasis única); cuatro pacientes; con supervivencia promedio de 61.75 meses.

Grupo II: Enfermedad resecable, un factor de riesgo (PLE < 36 meses o metástasis múltiples); once pacientes; con supervivencia promedio de 75.18 meses.

Grupo III: Enfermedad resecable, dos factores de riesgo (PLE < 36 meses y metástasis múltiples); siete pacientes; con supervivencia promedio de 38.14 meses.

VI. DISCUSIÓN

El cáncer colorrectal es uno de los tumores malignos más frecuentes, representa el 13 % de las neoplasias malignas y es responsable del 10 % de las muertes por cáncer en Estados Unidos. Al momento de el diagnóstico dos terceras partes de los pacientes tienen enfermedad local o regional que puede ser tratada quirúrgicamente. Un 50% recae, el hígado y el pulmón son los órganos más frecuentemente involucrados en la diseminación hematógica. De los pacientes sometidos a cirugía con intento curativo 10 a 20% desarrollan metástasis pulmonares en algún momento, de estos solo un 10% desarrollarán metástasis pulmonar limitada, es este grupo selecto de pacientes, aproximadamente el 1 % de pacientes con cáncer colorrectal, el que se beneficiará con la resección quirúrgica de las metástasis pulmonares^{8, 9} La presente serie incluye 22 pacientes tratados en la Institución desde 1975, lo cual indica la baja frecuencia de su presentación aunado a los estrictos criterios de selección en el servicio de Cirugía de Tórax.

Los criterios de selección de pacientes candidatos para resección quirúrgica de las metástasis con propósitos curativos son muy variados, han evolucionado en los últimos años y el número de casos tratados se ha incrementado debido a que la mayoría de los estrictos criterios de selección se han abandonado y actualmente se acepta que las indicaciones para la resección de metástasis pulmonares son simplemente la presencia de enfermedad resecable confinada al pulmón en pacientes que pueden tolerar la

resección pulmonar con un riesgo razonable y en los cuales el tumor primario esta controlado o es controlable.

La mayoría de los enfermos con metástasis pulmonares candidatos a tratamiento con resección quirúrgica son asintomáticos; se les diagnostica durante los controles posteriores a la cirugía, a quimioterapia o radioterapia; en ocasiones, lesiones únicas o múltiples pulmonares aparecen en un control radiográfico tomado por diversas razones y son la primera manifestación de un tumor primario no diagnosticado, oculto. Cuando los enfermos están sintomáticos generalmente tienen lesiones irresecables.¹⁰

El abordaje quirúrgico óptimo depende de varios factores: el estado funcional pulmonar, lateralidad, sitio y número de lesiones metastásicas. La esternotomía media es poco empleada en el servicio, sin embargo es ventajosa porque permite resolver el problema de ambos pulmones en una sola operación, con una sola incisión, es menos dolorosa y de menor repercusión funcional. La incisión posterolateral clásica proporciona una excelente exposición. La "minitoracotomía" lateral es un abordaje que evita la incisión de músculos, produce menos dolor y proporciona un acceso adecuado a la cavidad pleural.^{10, 15, 16}

La extensión de la resección quirúrgica ha cambiado considerablemente en los últimos años con una tendencia a realizar procedimientos resectivos menores para preservar la mayor cantidad posible de tejido pulmonar funcional.¹² Un margen de 1 a 2 cm es considerado suficiente para la mayoría de las lesiones. Las lesiones periféricas se

pueden tratar casi siempre por resección en cuña con pinzas y sutura manual o con engrapadoras, o por medio de metastasectomía precisa con electrocauterio; las lesiones centrales pueden requerir de lobectomía o, en algunos casos, hasta neumonectomía. La simple enucleación de las lesiones se acompaña de altos porcentajes de recurrencia local.^{8, 10,11}

La sobrevida a 5 años en los diferentes reportes publicados en la literatura mundial en pacientes tratados con resección de metástasis pulmonares por carcinoma colorrectal primario fluctúa entre 10 y 60 %. La sobrevida en nuestro grupo fue de 77 % a una mediana de seguimiento de 37 meses; la sobrevida actuarial esperada a 5 años debe ser comparable a la observada en la mayoría de centros oncológicos o cardiorácicos.

La influencia de factores pronósticos de sobrevida ha sido objeto de gran controversia, algunos autores reportan que el intervalo libre de enfermedad entre el tumor primario y la recurrencia, el sitio y la etapa del cáncer colorrectal primario, el patrón histológico del tumor primario, los niveles preoperatorios de ACE, el número, la extensión y localización de la lesión metastásica y la extensión de la resección de la metástasis son factores que pueden influir de manera significativa en la sobrevida. Mansel y cols.⁹ observaron una asociación significativa entre la sobrevida y el número de metástasis pulmonares presentes en la toracotomía; en pacientes con metástasis pulmonares únicas la sobrevida a 5 años fue de 49 %, en contraste con los pacientes con dos o más lesiones metastásicas que tuvieron una sobrevida a 5 años de solo 8 %. El intervalo libre de enfermedad es considerado como un factor pronóstico independiente

de supervivencia en pacientes con metástasis pulmonares. Temple y Ketcham²³ reportan una reducción entre 10 y 40 % en la supervivencia a 5 años de pacientes con un periodo libre de enfermedad menor de un año en comparación con un periodo libre de enfermedad mayor a 5 años. El nivel de antígeno carcinoembrionario (ACE) ha sido documentado como un factor pronóstico de importancia cuando se analizan los resultados del tratamiento de las metástasis hepáticas, pero también parece serlo en las metástasis pulmonares; Girard²⁰ reporta una supervivencia de 16% en pacientes con niveles preoperatorios de ACE elevados, mientras la supervivencia fue de 47% en pacientes con niveles de ACE preoperatorios normales. Zanella y cols.⁸ observaron que una resección radical fue el único factor pronóstico independiente para supervivencia libre de enfermedad, aunque no tuvo relevancia en la supervivencia global. Al analizar las variables más relevantes en nuestro estudio incluyendo edad (< ó > 60 años), grado histológico, localización del tumor primario (colon derecho, colon izquierdo o recto), etapa del tumor primario, nivel de ACE preoperatorio, intervalo libre de enfermedad (< ó > 24 meses), número de metástasis, tratamiento adyuvante y la recurrencia pulmonar, observamos que la única variable que mostró asociación estadísticamente significativa con la supervivencia libre de enfermedad fue el grado histológico del tumor primario y con respecto a la supervivencia global la única variable que alcanzó significancia estadística fue el número de metástasis.

Debido a que las recurrencias pulmonares dependen principalmente de la presencia de enfermedad microscópica residual en el parénquima pulmonar después de la resección de la metástasis, la quimioterapia adyuvante puede mejorar los resultados quirúrgicos y

reducir el riesgo de recurrencia, sin embargo no existe ningún estudio clínico.⁸ En nuestro estudio no observamos un beneficio significativo al emplear quimioterapia adyuvante tanto en sobrevida libre de enfermedad como en sobrevida global.

El pulmón fue el sitio más frecuente de recurrencia después de una resección pulmonar de metástasis. Es recomendable un seguimiento cuidadoso de los pacientes para detectar enfermedad recurrente en una fase temprana. McAffe y cols.¹⁶ recomiendan telerradiografía de tórax, tomografía computarizada del tórax y medición del ACE en forma semestral; un seguimiento de por vida debido a que las metástasis pulmonares recurrentes pueden aparecer después de muchos años de la primera resección pulmonar. La detección oportuna de la recurrencia pulmonar permitió realizar una segunda resección pulmonar en forma exitosa y que no tuvo influencia negativa en la sobrevida global.

Al ser agrupados los pacientes de acuerdo a la clasificación de Pastorino y cols.³¹, observamos similitud en la sobrevida promedio de los grupos I y III, nuestro grupo dos parece no tener concordancia ya que la sobrevida fue mayor que para el grupo I; corroboramos que dicha clasificación tiene utilidad pronóstica.

VII. CONCLUSIONES

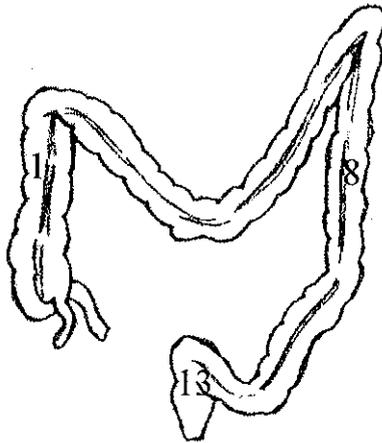
En el Hospital la frecuencia de presentación de pacientes con cánceres colorrectales primarios que desarrollan metástasis pulmonares es bajo, aproximadamente uno por año, sin embargo existe una tendencia al incremento.

La resección de las metástasis pulmonares es una opción terapéutica con baja morbi-mortalidad que ofrece la posibilidad de curación en un grupo bien seleccionado de pacientes.

Para la sobrevida libre de enfermedad el factor pronóstico más importante fue el grado histológico y para la sobrevida global el número de metástasis.

FIGURA 1

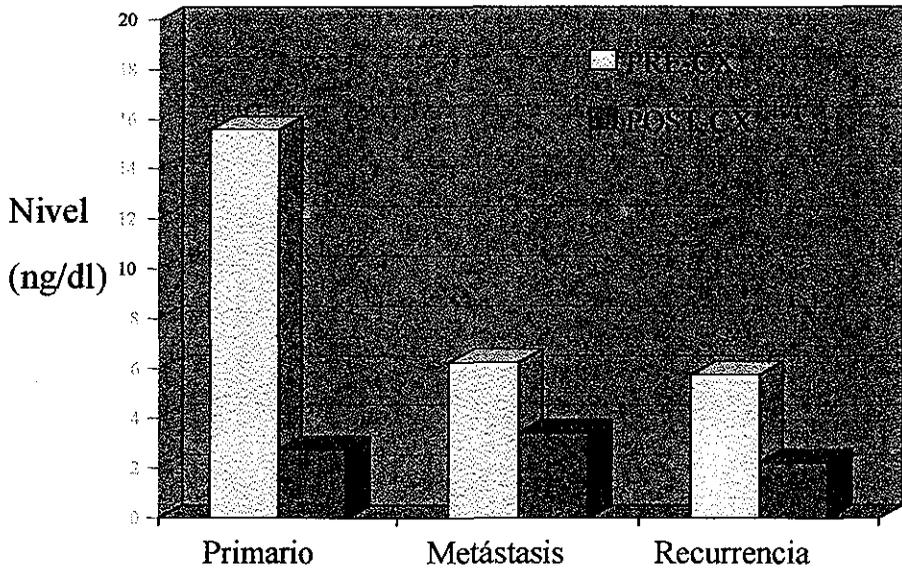
RESECCIÓN DE METÁSTASIS PULMONARES DE
CÁNCER COLORRECTAL
LOCALIZACIÓN DEL PRIMARIO



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

GRAFICA 1

ANTÍGENO CARCINOEMBRIÓNARIO

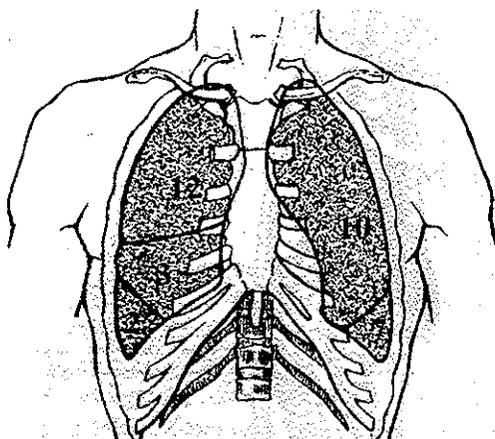


TESIS CON FALLA DE ORIGEN

FIGURA 2

RESECCIÓN DE METÁSTASIS PULMONARES DE CÁNCER COLORRECTAL

LOCALIZACIÓN DE LAS METÁSTASIS



* (n = 34)

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

FIGURA 3

INTERVALOS LIBRES DE ENFERMEDAD

DOMINICANA

30.8 MESES

MEXICANA

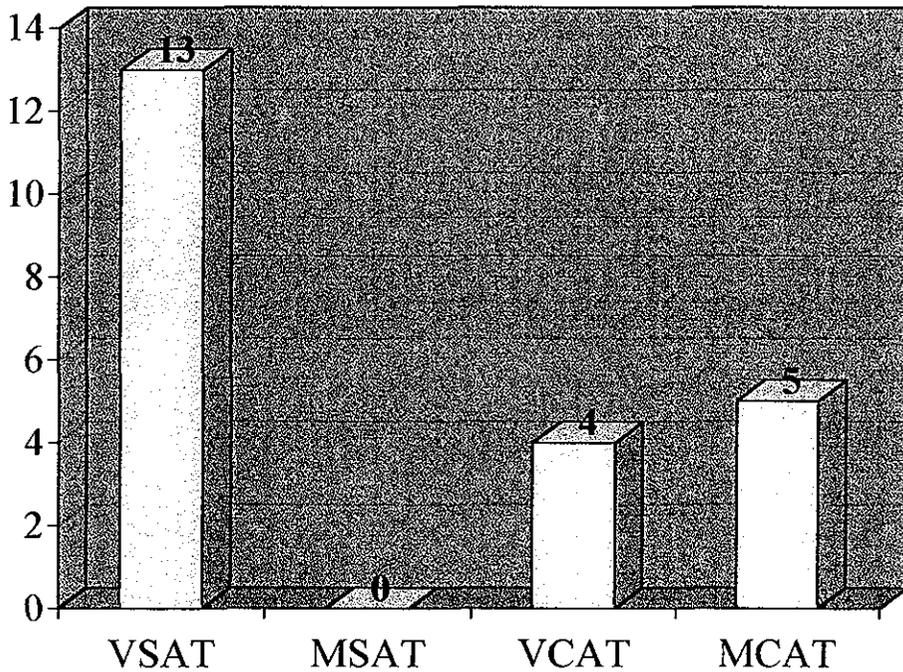
24 MESES

ESTADUNIDENSE

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

GRAFICA 2

ESTADO FINAL DE LOS PACIENTES



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

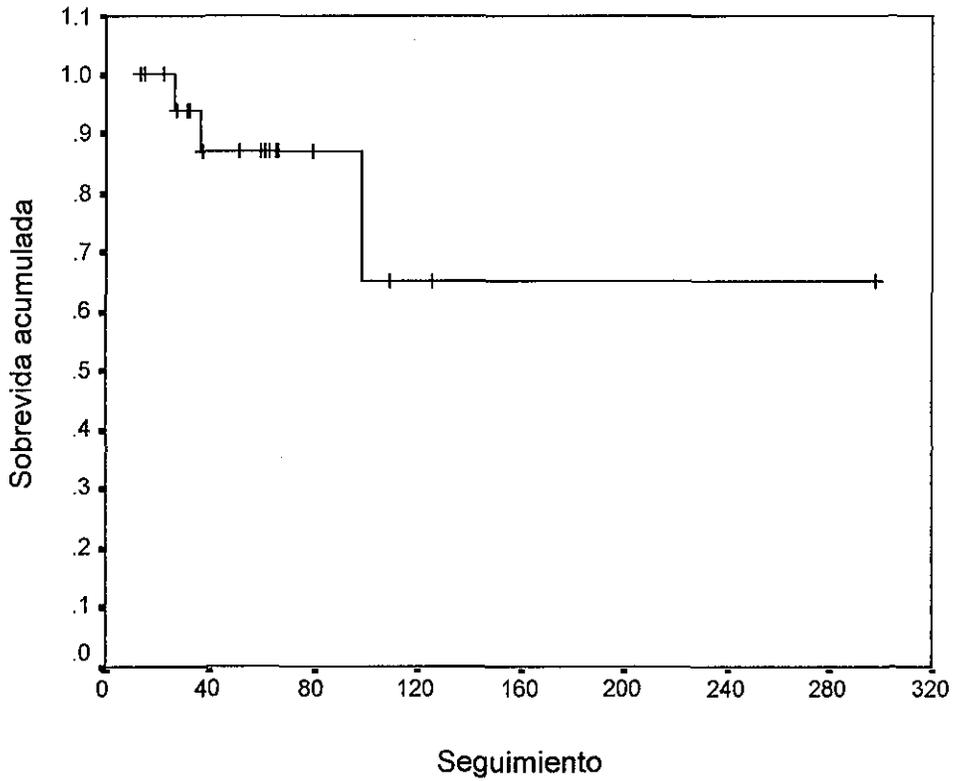
TABLA 1

ASOCIACIÓN DE FACTORES CON SOBREVIDA LIBRE DE ENFERMEDAD Y SOBREVIDA GLOBAL

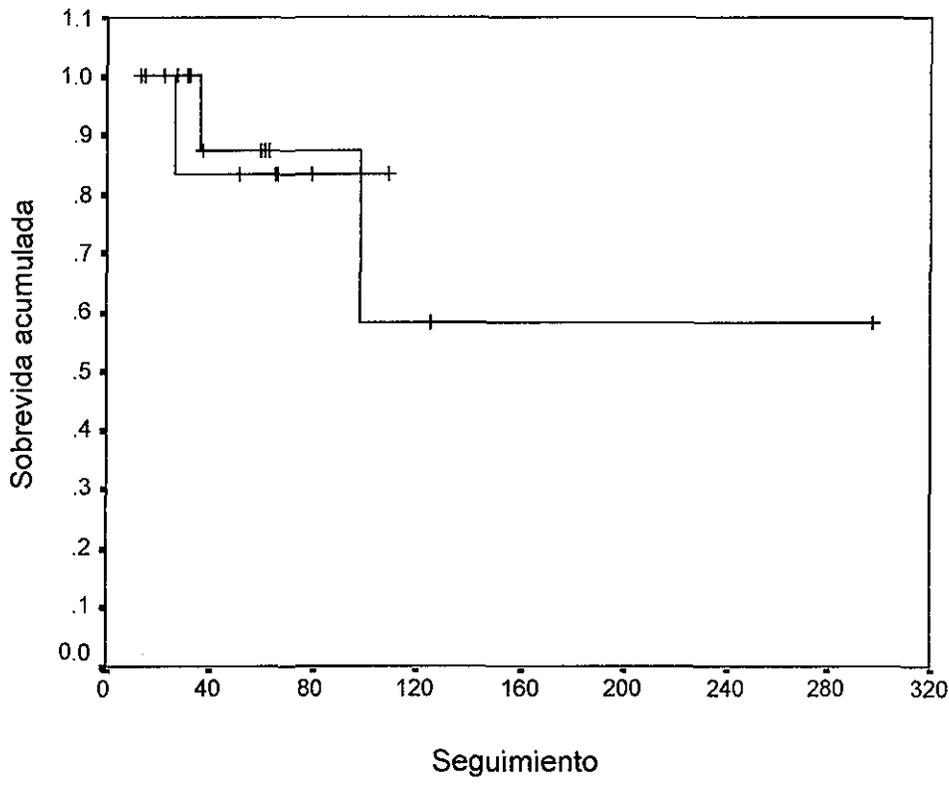
Variable	Supervivencia libre de enfermedad		Supervivencia global	
	%	p	%	p
Edad				
< 60 años	70		80	
> 60 años	50	0.353	75	0.658
Localización del primario				
Colon derecho	100		100	
Colon izquierdo	25		63	
Recto	76	0.082	85	0.740
Etapa clínica del primario				
A	100		100	
B	46		76	
C	75	0.315	75	0.552
Grado histológico del primario				
Bien diferenciado	100		100	
Mod. Diferenciado	43	0.045	64	0.169
ACE preoperatorio				
Normal	67		91	
Aumentado	50	0.095	60	0.129
Intervalo libre de enfermedad				
< 36 meses	60		73	
> 36 meses	57	0.901	71	0.953
QT adyuvante				
Si	71		71	
No	61	0.432	84	0.214
Extensión de la resección				
Metastasectomía	67		89	
Otro	25	0.134	25	0.474
Número de metástasis				
1	75		83	
>1	40	0.104	70	0.046
Recurrencia pulmonar				
Si	63		90	
No	54	0.672	63	0.544

GRAFICA 3

SOBREVIDA POR MEDIO DE LA PRUEBA DE KAPLAN-MEIER

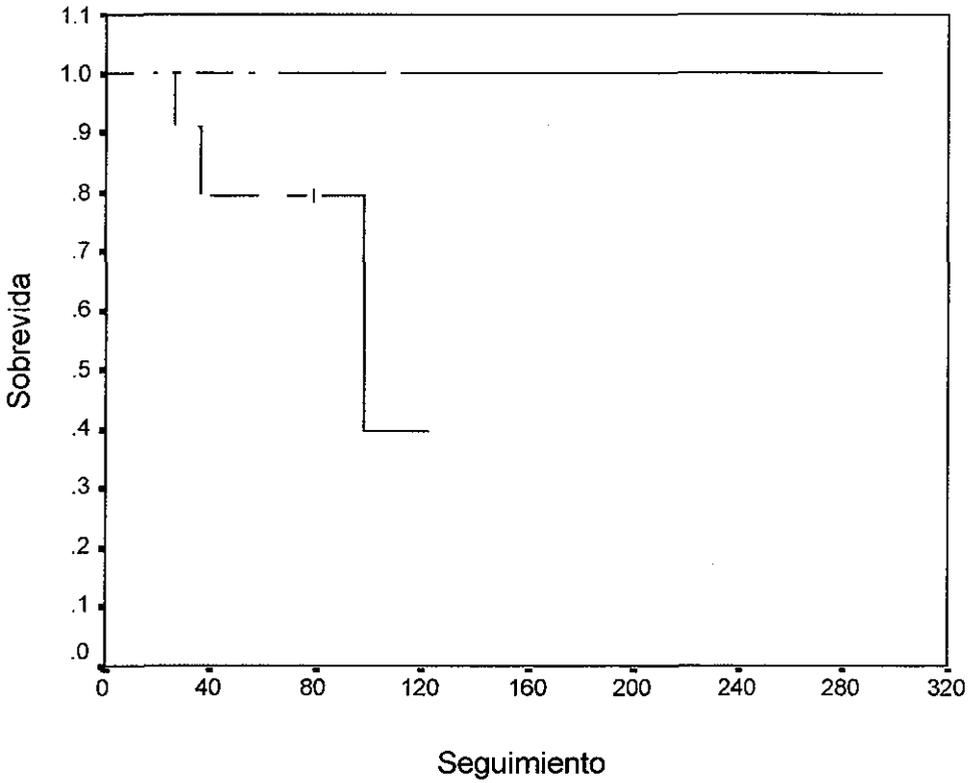


COMPARACIÓN DE LA SOBREVIDA EN RELACIÓN AL INTERVALO LIBRE DE ENFERMEDAD (< 36 MESES VS. > 36 MESES)



GRAFICA 5

COMPARACIÓN DE LA SOBREVIDA EN RELACIÓN AL GRADO HISTOLÓGICO (BAJO VS. INTERMEDIO)



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

IX. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Silverberg E, Boring CC, Squirer TS. Cancer Statistics 1990. *Cancer J Clin* 1990;40:9-26.
2. Compendio del Registro Histopatológico de Neoplasias en México. Dir. Gral. de Epidemiología, Secretaria de Salud. Primera edición.
3. Rodríguez-Cuevas S, Labastida Almendro S, Tapia Conyer R, Kuri Morales P, Macias Martinez CG. Registro Histopatológico de Neoplasias en México, Población derechohabiente del IMSS 1993-1996. Primera edición 1999.
4. De Vita VC, Hellman S, Rosenberg SA. *Cancer Principles and practice of Oncology*. 5th edition. Lippincott-Raven 1997
5. Rosai J. *Ackerman's Surgical Pathology*. 6th edition. Mosby 1997
6. Schwartz SI, Ellis H. *Maingot's abdominal operations*. Ninth edition. Appleton and Lange 1990.
7. Schwartz SI, Shires GT, Spencer FC. *Principles of Surgery*. Sixth edition. McGraw-Hill 1994.
8. Zanella A, Marchet A, Mainente P, Nitti D, Lise M. *Eur J Surg Oncol* 1997;23:424-427.
9. Mansel JK, Zinsmeister AR, Pairolero PC, Jett JR. Pulmonary resection of metastatic colorectal adenocarcinoma. *Chest* 1986;89:109-112.
10. Ibarra Pérez C, Kelly García J. *Oncología del tórax*. 1^a edición 1999:209-229
11. Granados GM, Green SL. Tratamiento de la enfermedad metastásica pulmonar por cáncer colorrectal. *Cir Gen* 2000;22:172-176.

12. Morrow CE, Vassilopoulos PP, Grage TB. Surgical resection for neoplasms of the lung. *Cancer* 1980;45:2981-2985.
13. Barney JD, Churchill EJ. Adenocarcinoma of the kidney with metastasis to the lung cured by nephrectomy and lobectomy. *J Urol* 1939;42:269-276
14. Blalock A. Recent advances in surgery. *N Engl J Med* 1944;231:261-267.
15. Mountain CF, McMurtrey MJ, Hermes KE. Surgery for pulmonary metastasis: A 20-year experience. *Ann Thorac Surg* 1984;38:323-329
16. McAfee MK, Allen MS, Trastek VF, Ilstrup DM, Deschamps C, Pairolero PC. Colorectal lung metastases: Result of surgical excision. *Ann Thorac Surg* 1992;53:780-786.
17. 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.
18. Nung KH, Pastorino U, Ginsberg RJ. *Ann Thoracic Surg* 2000;87:765
19. McCormack PM, Attiyeh FF. Resected pulmonary metastases from colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 1979;22:553-556.
20. Girard P, Ducreux M, Baldeyrou R, Le Chevalier T, Bougaran J, Lasser P. Surgery for lung metastases from colorectal cancer: analysis of prognostic factors. *J Clin Oncol* 1996;14:2047-2053.
21. Maricola FM, Mark JBD. Selection factors resulting in improved survival after surgical resection of tumors metastatic to the lung. *Arch Surg* 1990;125:1387-1393.

ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA

22. Goya T, Miyazawa N, Kondo H, Tsuchiya R, Naruke T, Suemasu K. Surgical resection of pulmonary metastases from colorectal cancer. *Cancer* 1989;64:1418-1421.
23. Temple WK, Ketcham AS. Surgical management of pulmonary metastases. *Semin Oncol* 1980;7:468-480.
24. Pastorino U, Buysse M, Friedel G. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997; 113:37-49.
25. Girard P, Baldeyrou P, Le Chevalier T, Le Cesne A, Brigandi A, Grunenwald D. Surgery for pulmonary metastases. *Cancer* 1994;74:2791-2797.
26. Kolodziejcki L, Góralczyk J, Dyczek S, Duda K, Nabialek T. The role of surgery in lung metastases. *Eur J Surg Oncol* 1999; 25:410-417.
27. Okumura S, Kondo F, Tsuboi M, Nakayama H, Asumura H, Tsuchiya R, Naruke T. Pulmonary resection for metastatic colorectal cancer: Experiences with 159 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996; 112:867-74.
28. Mori M, Tomoda H, Ishida T, Kido A, Shimono R, Matsushima T, Kuwano H, Sugimachi K. Surgical resection of pulmonary metastases from colorectal adenocarcinoma. *Arch Surg* 1991;126:1297-1302.
29. Brister SJ, de Varennes B, Gordon PH, Sheiner NM, Pym J. Contemporary operative management of pulmonary metastases of colorectal origin. *Dis Colon Rectum* 1988;31:786-792.
30. Baron O, Hamy A, Michaud JL, Paineau J. Surgical treatment of pulmonary metastasis of colorectal cancer. Prognostic survival factors. *Presse Med* 1988;18:885-888

31. Pastorino U, Buyse M, Friedel G, Ginsberg RJ, Girard P, Goldstraw P, Johnston M, McCormack P, Pass H, Putnam JB. Long-term results of lung metastasectomy: Prognostic analyses based on 5206 cases. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997;113:37-49.
32. McCormack PM, Burt ME, Bains MS, Martini N, Rusch VW, Ginsberg RJ. Lung resection for colorectal metastases. 10-year results. *Arch Surg* 1992;127:1402-1406.