

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO**  
**FACULTAD DE MEDICINA**  
**DIVISION DE ESTUDIO DE POSGRADO**  
**INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGIA, MEXICO**



**TITULO:**

**TRATAMIENTO QUIRURGICO DE LAS METASTASIS PULMONARES  
EXPERIENCIA DEL INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGIA, MEXICO 1994-  
2004**

**Para la obtención del Título de  
CIRUJANO ONCOLOGO**

**Presenta:**

**Dr. Sergio Vásquez Ciriaco**

**Asesor de Tesis:**

**Dr. Luis Manuel Domínguez Parra**

**Co-asesor**

**Dr. Edgardo Jiménez Fuentes**

**Dr. Alejandro Padilla Rosciano**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**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.

**TRATAMIENTO QUIRURGICO DE LAS METASTASIS PULMONAR EXPERIENCIA  
DEL INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGIA, MEXICO 1994-2004.**

---

**Dr. Sergio Vásquez Ciriaco**

---

**Dr. Luís Manuel Domínguez Parra**

---

**Dr. Eduardo Cervera Ceballos**

**Jefe del Servicio de Cirugía de Tórax  
y Neumología**

**Director de Docencia**

**Asesor de Tesis**

## **DEDICATORIA**

**A Dios, que día a día guía mi vida.**

**A mis padres que me enseñaron la cultura del esfuerzo y dedicación.**

**A mi esposa Kary y mi hija Camy que motivan y dan alegría mi vida, gracias por el sacrificio realizado en todo este tiempo.**

**A mis Hermanos Eduardo, Evelyn y Kary que juntos hemos caminado en la vida y espero siempre nos ayudemos.**

**A mi mejor amigo Hugo Ramírez, mi hermano, que me ha enseñado a ser un mejor ser humano.**

**A mis familiares especialmente mis Tías (Josefina, Enedina) que siempre han confiado en mí, gracias por su apoyo.**

**Al Dr. Domínguez Parra por el apoyo y tiempo dedicado a este proyecto.**

**Al Dr. Francisco Alcala Prieto, Padre e Icono de quirúrgico de nuestro instituto.**

**Al Dr. Francisco Alcántara, mi padre quirúrgico, amigo y colega, es un honor tener su amistad.**

<b>INDICE</b>	<b>Página</b>
<b>1.- Introducción</b>	<b>5</b>
<b>2.- Marco de referencia</b>	<b>10</b>
<b>3.- Planteamiento del problema</b>	<b>12</b>
<b>4.- Justificación</b>	<b>13</b>
<b>5.- Objetivos</b>	<b>14</b>
<b>6.- Hipótesis</b>	<b>15</b>
<b>7.- Diseño del estudio</b>	<b>16</b>
<b>8.- Material y métodos</b>	<b>16</b>
<b>9.- Validación de Datos</b>	<b>20</b>
<b>10.- Resultados</b>	<b>21</b>
<b>11.- Discusión</b>	<b>25</b>
<b>12.- Conclusiones</b>	<b>25</b>
<b>13.- Consideraciones éticas</b>	<b>27</b>
<b>14.- Bibliografía</b>	<b>28</b>
<b>15.- Gráficos</b>	<b>32</b>
<b>16.- Anexos</b>	<b>40</b>

## INTRODUCCIÓN

### ANTECEDENTES:

El Mayor obstáculo para curación del cáncer es la incapacidad para prevenir y tratar la enfermedad metastásica, la cual es la principal causa de muerte en los pacientes con cáncer.(1) Las metástasis ocurren como resultado de la interacción entre las células tumorales y el huésped, en base a ello se ha estudiado la llamada “cascada metastásica” que alude a la secuencia de eventos que son necesarios para el desarrollo de la enfermedad metastásica e incluyen: crecimiento, neovascularización, adhesión, proliferación y metástasis. Paralelo al conocimiento de este comportamiento biológico se han ido desarrollado nuevas formas de tratamiento sin embargo la remoción quirúrgica de la misma, continua siendo la piedra angular del tratamiento.(2)

### BIOLOGIA DE LA ENFERMEDAD METASTASICA

**Crecimiento y neovascularización:** Una célula tumoral puede proliferar a una forma primaria tumoral desde que tiene un diámetro de 1 a 2 Mm. con la difusión como fuente primaria de nutrientes, posteriormente esta fuente de nutrientes se obtiene de factores angiogénicos, los cuales son producidos tanto por el huésped como la célula tumoral, por tanto la angiogénesis es el proceso durante el cual las células tumorales interactúan directamente con las células endoteliales para producir vasos sanguíneos maduros. Finalmente este proceso se desarrolla dentro de un balance entre factores estimuladores e inhibidores de la angiogénesis. Dentro de los factores angiogénicos más importantes destacan: factor de crecimiento fibroblástico ácido y básico, el factor de crecimiento endotelial, angiogenina, interleucina 8, factor de necrosis tumoral, factor transformante del crecimiento alfa y beta y el factor de crecimiento hepático. Ahora con respecto a los factores inhibidores de la angiogénesis destacan: angiostatina, interferón alfa, trombospondin y heparinaza. Una vez establecida los medios propicios para el crecimiento de la célula tumoral el siguiente paso es la invasión. (4)

**Invasión:** La matriz extracelular formada por una membrana basal y el tejido conectivo intersticial constituyen la barrera natural que debe ser degradada por la célula tumoral, dicha membrana esta formada principalmente por colágena y proteoglicanos que son los principales blancos de las células tumorales, acción realizada por enzimas proteo líticas como las métalo proteinazas, serán proteazas, cistein proteazas

(catepsina B y L) y aspartato proteazas (catepsina D), además de esta acción proteolítica estas enzimas favorecen la estimulación de la migración celular, la digestión de la fibrina alrededor del tumor, y la adhesión de las células tumorales lo cual favorece la siguiente fase: el transporte. (4, 11)

**Transporte:** el acceso del tumor a la circulación se da a través de los canales de neovascularización y la penetración hacia los linfáticos pequeños y posteriormente a los ganglios linfáticos regionales o sistémicos. (12)

**Embolismo tumoral:** consiste en la entrada de células tumorales a la circulación, menos del 1% de estas células producirán metástasis, la habilidad de que la célula tumoral sobreviva depende de su tamaño, heterogeneidad celular, adhesividad y agregación. (4,12)

**Secuestro, extravasación y proliferación:** Cuando las células tumorales pasan a través de la circulación ellas son secuestradas en la primera red de capilares, el secuestro se da previamente a la adhesión de las células tumorales al endotelio vascular, para ser seguido de la disrupción de las células endoteliales y membrana endotelial causando la extravasación y la proliferación dentro del huésped. (4,13)

**Metástasis a partir de metástasis:** estudios en cadáveres o experimentales se han definido el concepto del desarrollo de metástasis a otros órganos (hígado, hueso, etc.) a partir de la enfermedad metastásica inicial. (Pulmón) lo cual es diferente de acuerdo a la biología tumoral en particular de cada primario. (14)

**Adhesión:** Es importante en muchas fases de la cascada metastásica y se requiere aun cuando exista contacto entre la célula-célula o célula-matriz celular. Los 4 tipos de moléculas de adhesión más importantes son: la familia de la integrina, la superfamilia caderina, la superfamilia de la inmunoglobulina y las selectinas. Por lo tanto la adhesión de las células tumorales a órganos específicos tiene diversos patrones que están en relación directa con los niveles de éstas moléculas de adhesión y determinando su comportamiento biológico agresivo. (4,5)

**Propiedades de las metástasis:** Un tumor primario contiene diferentes tipos de células que varían en su habilidad para producir metástasis, éstas características celulares, se desarrollan y cambian constantemente. Pager determinó la teoría de “siembra y cosecha” refiriéndose al micro ambiente del tumor (siembra) influye en la distribución y migración de las células tumorales, facilitando su desarrollo en órganos secundarios (cosecha). Esta regulación está influenciada por todos los factores que influyen en la “cascada metastásica”. Y de acuerdo a ello, las metástasis tienen dos propiedades: proliferación y quiescencia, siendo ésta última, resultado de una inhibición de los factores de la angiogénesis, regulación a la baja de los factores de crecimiento, proliferación resultando un micro ambiente poco propicio sometiendo a la célula metastásica en un estado de reposo o quiescencia. (15,16, 17)

**Conclusión:** Es evidente que las metástasis ocurren después de un proceso de pasos complejos y depende de mecanismos de angiogénesis, proliferación y adhesión (cascada metastásica), así como de las características del micro ambiente tumoral (nutrición celular, tensión de oxígeno, red vascular, inmunidad local), sistema inmune del huésped (linfocitos, células asesinas NK, linfocitos T citotóxicos) y del tumor. Teniendo como resultado final el desarrollo de una célula tumoral metastásica.

## **PERSPECTIVA HISTORICA**

El tratamiento quirúrgico de las metástasis pulmonares se remonta al año de 1855 por Sedillot un cirujano francés el cual reportó 5 casos de resección pulmonar secundarios a tumores de la pared costal con extensión directa al pulmón, y en 1898 en la literatura germana se revisaron 38 casos, por gerulano (11), incluyendo los 5 primeros casos de Sedillot. (8, 18)

En 1882 Weinlechner, realizó la primera metastasectomía pulmonar de un tumor primario a distancia (sarcoma de extremidad) resecando dos nódulos pequeños en el lóbulo superior falleciendo el paciente al día siguiente por choque hipovolémico. En 1883, Kronlein reportó un sarcoma recurrente en pared torácica en femenino de 18 años con un nódulo pulmonar el cual lo llevó a cirugía, reportando 7 años de supervivencia posterior a la resección pulmonar. En 1927 Divis publico en la literatura Scandinava la metastasectomía pulmonar como un procedimiento aislado. Para 1930 Torek realiza el primer reporte en la literatura norteamericana. Desde entonces a la fecha, se han reportado diversos casos: 1934 Tudor Edwards realizó una lobectomía subtotal por un mielosarcoma de peroné con supervivencia de 18 años posteriores; 1939 Barney y Churchill realizaron una lobectomía por metástasis de carcinoma renal, 1947 John Alexander y Cameron reportaron 24 casos de metastasectomía, 6 carcinomas y 8 sarcomas, con un seguimiento por más de 14 años de los pacientes asentando los primeros criterios de metastasectomía (control del primario), único sitio metastático y buenas condiciones del paciente. (19, 20)

Séller en 1950 revisa la experiencia de la clínica Mayo con 52 casos con un reporte de 10% de mortalidad operatoria. 1953 Mannix, reportaron un caso de múltiples metástasis sincrónicas por osteocondroma de tibia. En 1995 Thomford, actualiza la experiencia de la clínica Mayo en un periodo de 21 años, 221 cirugías en 205 pacientes, 80% carcinomas, 20% sarcomas y la supervivencia global en 185 pacientes fue 77% a un año. 39% a 3 años y 30% a 5 años, concluyendo que se pueden obtener buenos resultados si las lesiones metastásicas son resecadas completamente. Desde 1965 a 1998, más de 400 publicaciones se han reportado en la literatura sobre los resultados del tratamiento quirúrgico de las metástasis pulmonares con menos de 50% de supervivencia a 5 años en la mayoría de los tumores, excepto germinales, a pesar del tratamiento de cirugía quimioterapia o ambos. (20)



Cerca de la tercera parte de los pacientes con metástasis pulmonares, se presentan como un sitio único de enfermedad beneficiándose de la resección quirúrgica, la prolongación de la supervivencia libre de enfermedad y el periodo libre de enfermedad (PLE) con el advenimiento de la quimioterapia efectiva se ha mejorado. Por otro lado se sabe que ni el periodo libre de enfermedad, el tiempo de doblaje ni el número de metástasis afectan la supervivencia siempre y cuando el paciente sea llevado a una resección completa (R 0). Para ello el objetivo quirúrgico, es la remoción completa de la enfermedad con la conservación máxima de tejido pulmonar funcional, y los diversos tipos de procedimientos quirúrgicos van desde la enucleación ( para tumores pequeños, profundos y múltiples con una función respiratoria disminuida) resección pulmonar amplia, lobectomía y neumonectomía ( para tumores centrales y profundas) por otro lado las diversas vías de abordaje incluyen posterolaterales, esternotomía media, clam-shell y toracoscopía video asistida (21)

**Conclusión:** la evolución histórica del tratamiento quirúrgico ha sentado las bases actuales sobre el tratamiento agresivo, multidisciplinario donde el objetivo principal es obtener el R0 con una adecuada reserva funcional pulmonar y el resultado reflejado en un impacto en la supervivencia, periodo libre de enfermedad en los pacientes con enfermedad metastásica pulmonar.

#### **DETERMINANTES PRONOSTICAS**

Múltiples factores influyen en la supervivencia después de la metastasectomía, aunque la presencia de uno o mas de estos factores no constituye una contraindicación absoluta para la metastasectomía, los factores pronósticos favorables incluyen la habilidad para reseca todas las metástasis, el periodo prolongado libre de enfermedad, un numero menor de metástasis pulmonares y la histología del tumor. (9,22)

**Extensión de la resección:** De acuerdo al registro internacional de metástasis pulmonares, la media de supervivencia fue mayor después de la resección completa (35 vs 15 meses con resección incompleta) con un promedio de supervivencia a 5 años de 36% vs 13%.(3,23)

**Periodo libre de enfermedad (PLE):** series recientes arrojan resultados contradictorios acerca de la importancia del PLE. El análisis del registro de metástasis pulmonares concluye mejor supervivencia en aquellos con un PLE mayor de 36 meses (45% vs 33%) en comparación con PLE de 11 meses o menor. Sin embargo como se menciona previamente la presencia de un PLE corto no es una contraindicación para llevar a cirugía al paciente. (3,9, 24)

**Numero de lesiones:** el numero de ellas tiene un impacto en la supervivencia, la presencia de una sola tiene SV del 43%, de dos a tres del 34% y mas de tres del 27% a 5 años, el comportamiento parece ser similar en caso de tumores epiteliales o sarcomas y la presencia de mas de una lesión incrementa el riesgo de recurrencia pulmonar. Para pacientes con múltiples metástasis el factor mas importante es la factibilidad de la resección completa de todas las lesiones. (25)

**Histología:** los beneficios potenciales de la resección y el abordaje del paciente son también dependientes de la histología del tumor (10, 26, 27,42)

**Cáncer colo-rectal:** resultados alentadores con la terapéutica agresiva quirúrgica en pacientes seleccionados han incrementado SVG 5 y 10 años en aproximadamente 35-45% y 20-30% respectivamente. (28-31,35-39)

Los factores pronósticos favorables posteriores a la metastasectomía incluyen el número limitado de lesiones, el valor normal del antígeno carcinoembrionario (ACE) la ausencia de ganglios linfáticos regionales y la presentación meta crónica de las lesiones pulmonares. (7, 32, 33, 40, 41)

**Carcinoma renal:** la resección de las metástasis pulmonares ofrecen un 20 a 50% de supervivencia (10, 43-45). El numero y tamaño de los nódulos metastáticos, el incremento del número de ganglios linfáticos afectados, el PLE corto y una capacidad vital preoperatorio disminuida en este subgrupo de pacientes han sido identificados como factores pronósticos adversos (10).

**Carcinoma de células germinales:** la resección quirúrgica en este grupo esta limitado para aquellos pacientes con marcador tumoral normal pero con evidencia de enfermedad residual por imagen (49)

**Canceres ginecológicos:** el beneficio reportado en este grupo pacientes se reviso en una serie de 133 pacientes con carcinoma epidermoide y adenocarcinoma cervicouterino y carcinoma endometrial con promedios de supervivencia a 5 años posterior a la metastasectomía de 47%, 40% y 76% respectivamente (46)

**Melanoma:** la serie más larga reportada de 7564 paciente con melanoma se reporto 12% de incidencia de metástasis pulmonares y un 4% de supervivencia a 5 años. A pesar del pronostico pobre en la mayoría de los pacientes, la metastasectomía también es útil como paliación de síntomas.(47)

**Canceres de cabeza y cuello:** en una serie de 83 pacientes la supervivencia fue del 34% en pacientes con carcinoma escamoso (48) sin embargo para el carcinoma adenoideo quistito el promedio de Supervivencia fue de 84%. (48)

**Osteosarcomas:** la resección quirúrgica es el único tratamiento potencialmente curativo para este tipo pacientes, posterior a la resección quirúrgica, el tratamiento adyuvante con quimioterapia puede incrementar la supervivencia libre de enfermedad y disminuir la recurrencia pulmonar.

**Sarcomas de partes blandas:** al igual que el previo la cirugía representa el único tratamiento curativo incrementado la supervivencia libre de enfermedad. (32)

**Carcinoma mamario:** el tratamiento quirúrgico en este grupo de pacientes esta indicado ante la presencia de metástasis solitaria o potencialmente resecables y junto con el tratamiento adyuvante quimioterapia y/ o hormo terapia se logrado incremento en la supervivencia libre de enfermedad y el periodo libre de progresión.

## **MARCO DE REFERENCIA**

Aunque las metástasis pulmonares de un sitio primario extra pulmonar maligno son la manifestación de una enfermedad diseminada, algunos pacientes no tienen evidencia de enfermedad en otro sitio (1)

La Experiencia extensa con la resección de metástasis pulmonares en diversos primarios ha confirmado las observaciones que la cirugía puede incrementar substancialmente la supervivencia y cura de algunos pacientes (2), basado en ello la resección quirúrgica agresiva ha sido aceptada como la piedra angular del tratamiento.

Los beneficios de la metastasectomía, los criterios de la selección del paciente, la técnica quirúrgica de resección y el pronóstico final del paciente son los puntos más importantes y que justifican llevar a una paciente a cirugía y a continuación se exponen brevemente.

**Beneficio de la Resección:** No hay estudios clínicos controlados que hallan comparado la cirugía contra el tratamiento sistémico en pacientes con metástasis pulmonares sin embargo múltiples series de casos y casos reportes concluyen la prolongación de la supervivencia o incluso el papel curativo en pacientes seleccionados. Estas observaciones fundaron el registro internacional de metástasis pulmonares en 1991 y en 1997 este registro analizó 5206 pacientes y sus resultados a largo plazo (3) en donde se incluyeron como primarios carcinomas (43%) sarcomas (42%) germinales (7%) y melanoma (6%) con una supervivencia global a 5 y 10 años después de la resección pulmonar completa de 36% y 26% respectivamente, también se analizaron los factores asociados con el mejor pronóstico reportando que la resección completa, el PLE más largo entre el tumor primario y la aparición de metástasis y el numero de ellas.

**Selección del Paciente:** a decisión de llevar a un paciente a metastasectomía pulmonar requiere un enfoque multidisciplinario que incluye la valoración del oncólogo quirúrgico y el médico. El objetivo es brindar la cirugía al paciente quien mas beneficio obtenga en términos de prolongar SVG o en términos de paliación de síntomas y optimizar el tiempo quirúrgico.

Los criterios básicos para llevar a un paciente a metastesectomía son: 1. control del tumor primario, 2. ausencia de otros sitios de enfermedad metastásica pulmonar y si estas estuvieran presentes deben ser susceptibles de ser controladas con cirugía y/o otra modalidad, 3. resección completa de las metástasis pulmonares, 4. adecuada reserva cardiopulmonar después de la cirugía, 5. la factibilidad de la cirugía.

Técnica quirúrgica de resección: los objetivos son la obtención de la remoción completa y la preservación del máximo tejido funcional. Se dividen en técnica abierta y cerrada, en esta última la broncoscopia y la toracotomía video asistida (VATS) tienen sus mayores ventajas en la recuperación del paciente, menor estancia hospitalaria y menor morbilidad. El VATS se encuentra indicado como parte del abordaje diagnóstico de lesiones sospechosas e indicando en la resección de lesiones periféricas y superficiales. (50)

Dentro de la técnica abierta la toracotomía lateral, esternotomía media o toracotomía anterior bilateral (Clamshell) son utilizadas para la resección amplia para tumores periféricos, segmentectomía para nódulos profundos o lobectomía o neumonectomía para tumores centrales y profundos o con involucro de estructuras vasculares mayores. (51)

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

**En el Instituto Nacional de Cancerología (INCan) la realización de metastasectomía por metástasis pulmonares se localiza entre las cirugías mas frecuentemente realizadas.**

**En los últimos 15 años el servicio de neumología del INCan ha protocolizado el manejo de los pacientes con este diagnostico y se les ha dado un seguimiento constante, por tanto será de utilidad realizar un estudio retrospectivo para conocer la epidemiología, características etiológicas (histología, tamaño tumoral, numero de metástasis, etc.) Tipo de tratamiento quirúrgico brindado, complicaciones quirúrgicas trans y postoperatorias así como determinar factores pronósticos y factores asociados a supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad y realizar la correlación con lo reportado en la literatura.**

## **JUSTIFICACION**

**El plan único de especialidades medicas (PUEM) de la facultad de medicina de la Universidad Nacional Autónoma de México para la especialidad de Cirugía Oncológica menciona a la investigación medica como una de las tres funciones profesionales sustantivas del medico junto con la atención medica y la educación. La define como el conjunto de indagaciones que se realizan con el objeto de avanzar en el conocimiento relacionado tanto con la prevención, diagnostico, terapéutica y rehabilitación. Finalmente marca como requisito de egreso de la misma, presentar un trabajo escrito de investigación acerca de un problema significativo de la especialidad estudiada.**

**En el cáncer, el adecuado análisis del paciente afectado, del tumor y del tratamiento permite tener un mejor conocimiento de la forma en la que se manifiesta en nuestra población. Una vez establecidas las características epidemiológicas de la enfermedad en nuestra población, podemos comparar específicamente si los tratamientos son aplicables, si impactan en el comportamiento de la enfermedad y lo que es mas, si en realidad se traduce en una disminución de la mortalidad.**

**Aunque las metástasis pulmonares de un sitio primario extra pulmonar maligno son la manifestación de una enfermedad diseminada, algunos pacientes no tienen evidencia de enfermedad en otro sitio y la información recabada de la literatura ha confirmado que la cirugía puede incrementar substancialmente la supervivencia y cura de algunos pacientes, basado en ello el realizar este estudio retrospectivo, abierto y transversal establecerá las características epidemiológicas en nuestra localidad, evaluara las complicaciones quirúrgicas y el resultado oncológico en términos de supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global lo cual se comparara con lo reportado en la literatura así como normar conductas y establecer nuevas pautas de investigación dentro del servicio.**

## **OBJETIVO.-**

### **Primario:**

**Evaluar la supervivencia global (SVG), supervivencia libre de enfermedad (SVLE) en pacientes sometidos a metastasectomía en el servicio de neumología del INCan México en el periodo de 1994-2004.**

### **Secundario:**

**Determinar las características epidemiológicas de la población sometido al procedimiento quirúrgico.**

**Analizar las diversas histologías y la correlación con la supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global**

**Analizar la edad, sexo, tipo de resección, número y tamaño de las metástasis, tipo de abordaje, tipo de cirugía, margen quirúrgico y su correlación con la supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad.**

**Analizar las complicaciones quirúrgicas y los factores asociados (tiempo quirúrgico, tipo de abordaje, histología, días de estancia hospitalaria, sangrado, edad, sexo).**

**Analizar los factores asociados a irrecabilidad y su correlación con la supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global**

## **HIPOTESIS**

### **Hipótesis de Nulidad**

**La supervivencia global (SVG) y la supervivencia libre de enfermedad (SVLE) en pacientes sometidos a metastasectomía son diferentes a los reportados en la literatura en el servicio de neumología del INCan México en el periodo de 1994-2004.**

### **Hipótesis Alterna:**

**La supervivencia global (SVG) y supervivencia libre de enfermedad (SVLE) en pacientes sometidos a metastasectomía son IGUALES que los reportados en la literatura en el servicio de neumología del INCan México en el periodo de 1994-2004.**



## **DISEÑO DEL ESTUDIO**

**Estudio descriptivo, comparacional, abierto, observacional, retrospectivo, transversal.**

## **MATERIAL Y METODOS**

### **Universo**

**Universo Cronológico.- pacientes con diagnóstico de enfermedad metastásica pulmonar tratados con cirugía en el periodo de 1994– 2004**

**Universo Geográfico.- Servicio de Cirugía Oncológica, departamento de Cirugía de Tórax del Instituto Nacional de Cancerología México.**

**Universo de Trabajo.- pacientes que cumplan los criterios de inclusión del Servicio de Cirugía Oncológica Instituto Nacional de Cancerología México**

### **Muestra:**

**La muestra corresponde a aquellos pacientes con diagnóstico de enfermedad metastásica pulmonar corroborada por imagen y patología que se encuentran en control y seguimiento por el departamento de Cirugía de Tórax del INCan México, entre 1994-2004 con un total de 316 pacientes. Se analizan sus expedientes.**

**El manejo quirúrgico se desarrolló por diferentes cirujanos del servicio de Tórax, los cuales siguen el manejo establecido por el servicio, el protocolo de manejo de un paciente con enfermedad metastásica pulmonar es la confirmación mediante un estudio de imagen, con o sin confirmación histológica mediante una biopsia guiada de la enfermedad, la valoración de la función respiratoria del paciente determinando el volumen de espiración forzada en un segundo (VEF - 1), determinando el riesgo cardiovascular, el abordaje quirúrgico (tipo y extensión quirúrgica) se determinó de acuerdo a los hallazgos trans-operatorios.**

**Se documentó del expediente las características sociodemográficas del paciente, tiempo quirúrgico, sangrado trans-operatorio y las complicaciones quirúrgicas presentadas.**

**Una vez egresado el paciente con evolución postoperatoria aceptable se dio seguimiento en la consulta externa mediante Radiografía de tórax y valoración clínica a la semana, 4 semanas y 8 semanas. En caso de sospecha de enfermedad residual o recidivante se solicitaron estudios de imagen (Tomografía de Tórax). Para continuar el seguimiento trimestral, cuatrimestral, semestral hasta un seguimiento de 2,5 y 10 años.**

**Criterios de selección:**

**Criterios de inclusión:**

**Pacientes con diagnóstico clínico, imagen y/o histopatológico de enfermedad metastásica pulmonar de primario conocido como mama, ginecológico, colon y recto, tumor germinal, sarcoma, melanoma y riñón tratados con Cirugía por el servicio de Tórax del INCan México con expediente clínico completo que permitió su análisis e inclusión para el estudio.**

**Criterios de exclusión:**

**Pacientes que el diagnóstico patológico descarto carcinoma o enfermedad metastásica de primario conocido.**

**Criterios de Eliminación:**

**Pacientes sin expediente clínico completo.**

**Definición de Variables:**

**Supervivencia libre de enfermedad: Tiempo transcurrido entre el diagnóstico del cáncer primario y el diagnóstico de la primera metástasis.**

**Medición: Variable cuantitativa continua**

**Computo: En días, meses y Años**

**Supervivencia Global: Tiempo transcurrido entre la fecha de la cirugía inicial del primario y la fecha de la última cita o muerte**

**Medición: Variable cuantitativa continua**

**Computo: En días, meses y Años**

**Edad: Lapso del tiempo transcurrido desde la fecha de nacimiento hasta a fecha del estudio**

**Medición: Variable cuantitativa continua**

**Computo: Años cumplidos**

**Sexo: Es la condición orgánica que distingue al macho de la hembra, lo masculino de lo femenino.**

**Medición: variable cualitativa nominal, observando el hábito exterior del encuestado.**

**Computo: Masculino- Femenino**

**Metástasis sincrónica:** es aquella que se presenta o diagnostica en forma simultánea con el primario

**Medición:** variable cualitativa nominal

**Computo:** Presente – Ausente

**Metástasis metacrónica:** es aquella que se presenta o diagnostica en forma no simultánea o en periodo de más de 6 meses con respecto al primario.

**Medición:** variable cualitativa nominal

**Computo:** Presente – Ausente.

**Localización de metástasis:** la presencia o ausencia de la enfermedad metastásica en el parénquima pulmonar, pleura visceral o parietal.

**Medición:** variable cualitativa nominal

**Computo:** Derecha – Izquierda.

**Histología:** Es la característica patológica distintiva entre las diversas neoplasias

**Medición:** variable cualitativa nominal

**Computo:** Germinal (G),Sarcoma (S), Osteosarcoma (O), Mama (M) Riñón(R), Cervicouterino (CU), Colon recto (CR), Endometrio (E), Coriocarcinoma (C), Ovario (OV), Linfoma (L), Otros (\*).

**Abordaje quirúrgico:** es el procedimiento terapéutico mediante el cual se realiza el acceso al tórax.

**Medición:** variable cualitativa nominal

**Computo:** Torazo-posterolateral (TPL), Torazo-anterolateral (TAL), Esternotomía Media (EM), Esternotomía Transversal (ET)

**Tipo de resección quirúrgico:** es el porcentaje de resección pulmonar resecado.

**Medición:** variable cualitativa nominal

**Computo:** reseccion en cuña (RC), Lobectomía (L) Neumonectomía (N), segmentectomía (S).

**Tiempo de cirugía.-Definición:** es la duración en horas del acto quirúrgico.

**Medición.-** Variable cuantitativa continua se iniciara en el momento de incidir piel y se terminará en el momento de colocar él ultimo punto para el cierre de la incisión

**Cómputo:** minutos

### **Complicación postquirúrgica :-**

**Definición.-** situación clínica esperada o no, secundaria o en relación con el procedimiento quirúrgico.

**Medición.-** Variable cualitativa nominal

**En categorías:**

**Choque hipovolémico (CH), sangrado (S), infección (I), hipoxemia, (H), disociación toraco-abdominal (DTA), fuga aérea(FA).**

### **Descripción de Procedimientos**

**Recopilación de datos de la totalidad de expedientes que se encuentran en los archivos clínicos del Instituto Nacional de Cancerología México.**

**Análisis de expedientes activos en el servicio de Cirugía de Tórax del Instituto Nacional de Cancerología**

**Llenado de hoja de captura de datos donde se incluyen todas las variables ya definidas.**

**Clasificación de los pacientes en forma general y específica de acuerdo a las variables analizadas. (tipo histológico, edad, sexo, etc. )**

**Análisis de los datos por medio de chi cuadrada de Pearson con un nivel de significancia de  $p < 0.05$  y prueba exacta de Fischer con un nivel de significancia de  $p < 0.05$ ., T student, anova con corrección de tukey, regresión logística múltiple, kaplan meier log rank, análisis de proporción de cox.**

## VALIDACION DE DATOS

Se utilizara estadística descriptiva: medidas de tendencia central y dispersión, rango, media, desviación estándar, porcentajes para establecer las características epidemiológicas de la población estudiada, se realizara estadística inferencial para correlación de la recurrencia con cada característica del paciente, del tumor y de la cirugía.

Una vez determinado la Supervivencia global y la supervivencia libre de enfermedad, se evaluarán los mismo datos con cada tipo histológico, para posteriormente evaluar la relación entre la recurrencia con cada característica del paciente, del tumor y de la cirugía realizada.

Se calculo las diferencias entre los grupos por medio de chi cuadrada de Pearson con un nivel de significancia de  $p0.05$  y prueba exacta de Fischer con un nivel de significancia de  $p0.05$ ., T student, anova con corrección de tukey, regresión logística múltiple, kaplan meier log rank, análisis de proporción de cox.

## RESULTADOS:

Se revisan 316 expedientes que se encuentran archivados en el Archivo Clínico del Instituto Nacional de Cancerología y que corresponden al total de pacientes con patología metastásica pulmonar independientemente del primario que se encuentren en control y seguimiento por el servicio de cirugía de tórax.

Del total de expedientes, se excluyen aquellos correspondientes a patología benigna o sin seguimiento evaluable o expedientes incompletos.

Se confirma 185 casos evaluables.

Dentro de las características demográficas, 116 mujeres (62%) y 69 Hombres (38%), con 34 años de mediana,  $37.4 \pm 15$  de media y un rango de 14-80 años. (Tabla 1)

Con respecto al tumor primario: 56 casos de Tumores germinales (30.3%), 33 casos de Sarcomas (17.8%), 22 casos de Osteosarcoma (11.9%), 19 casos de cáncer de mama (10.3%), 16 casos de cáncer renal (8.6%), 10 casos de Cerviño uterino (5.4%), 6 casos de cáncer de colon y recto (3.2%), 4 casos de endometrio (2.1%), 3 casos de coriocarcinoma (1.6%), 2 casos de cáncer epitelial de ovario (1.6%) y el resto repartido en 6 casos con hepatocarcinoma, blastoma pulmonar, cordoma, laringe, vagina y tiroides (0.5%). (Tabla 3)

Con respecto al tipo de metástasis: se presentaron 54 casos de metástasis de tipo sincrónica (29.2%) y 131 casos de metástasis meta- crónica (70.8%) (Tabla 2)

Con respecto a la localización: existieron 119 casos (64.3%) de tipo unilateral contra 131 casos (35.7%) de tipo bilateral (tabla 2)

Con respecto al tipo de abordaje quirúrgico: el abordaje torazo-posterolateral con 121 casos (65.4%), Toraco antero-lateral con 45 casos (24.3%), estereotomía media 12 casos (6.5%) y Esternotomía transversal con 7 casos (3.8).

Con respecto al tipo de resección realizado: las Resecciones en cuña fueron 164 (88.6%) y de las resecciones mayores 21 casos (11.8%) se agruparon en lobectomía 13 casos (7%), Neumonectomía 4 casos (2.2%) segmentectomía 3 casos (1.6%).

Dentro del tipo de resección, 149 casos (80.5%) se realizó resección completa y 31 casos (16.8%) con resección incompleta.

El número de metástasis reseçadas fue en un rango de 1 -14 metástasis con 2.6 promedio  $\pm 0.18$  y 2.0 de mediana. Y según el tamaño de la metástasis fue de 3.5 cm media  $\pm 3.3$  d.e, con un rango: 1-24 cm.

Dentro de los datos quirúrgicos: el tiempo quirúrgico de 2.3 horas  $\pm 1.7$

El tiempo de estancia hospitalaria fue 5 días  $\pm 0.27$  y con sangrado de 160 ml  $\pm 27$ . (Tabla 4)

Con respecto a la correlación en el número de cirugías y paciente: a 137 pacientes (74%) se realizó una sola cirugía, a 31 pacientes (16.8%) se realizó dos cirugías, a 15 pacientes (8.1%) se realizó tres cirugías y a 1 paciente se realizó una cuarta y quinta cirugía (0.5%)

Dentro de las complicaciones postoperatorias se presentaron 13 casos con un 7%, dentro de las cuales destacan el choque hipovolémico, sangrado, infección hipoxemia, disociación toraco-abdominal y fuga aérea.

Con respecto a los factores asociados a las complicaciones quirúrgicas: se analizaron en estos 13 casos la edad, sexo, tipo de resección, tamaño de la lesión metastásica, el tipo de abordaje, el tipo de histológico, sangrado transoperatorio, la estancia hospitalaria y tiempo quirúrgico con los siguientes resultados: (tabla 5)

- En los pacientes menores de 34 años se presentaron 7 de 95 casos y mayor de 34 años se presentaron 6 de 90 casos que representan 7.6 vs 6.3% sin diferencia estadística (p0.8).
- De acuerdo al sexo: 12 de 116 pacientes femenino (10.3%) y 1 de 64 pacientes masculino (1.4%) sin diferencia estadística (p0.03)
- De acuerdo al tipo resección: 10 de 164 pacientes fueron llevados a resección en cuña (6%) y 3 de 21 pacientes a resección mayor (14%) sin diferencia estadística (p0.17).
- Según el tamaño de la enfermedad metastásica se dividió en menores de 3cm con 6 de 127 pacientes (4%) contra 6 de 53 pacientes con metástasis mayores de 3 cm (11.3%) sin diferencia estadística (p0.1)
- Se analizó el tipo de abordaje con 9 de 121 casos (7.4%) con toracotomía posterolateral, 2 de 45 casos (4.4%) con toracotomía antero lateral, 2 de 12 casos (1.6%) con esternotomía media y no se reportaron esternotomía transversal, sin diferencia estadística (p0.4).
- Finalmente con respecto al tipo histológico 6 de 33 casos (18%) fueron Sarcomas y 7 de 152 casos (4.6%) fueron otros tipos, con diferencia estadísticamente significativa (p0.01)
- El análisis multivariado de regresión logística mostró diferencia estadística con respecto al tipo histológico (Sarcoma) (p0.038) (tabla 6)

Con respecto al tipo de cirugía y la relación con el sangrado, estancia hospitalaria y tiempo quirúrgico; la resección en cuña en comparación con la resección mayor presentó 237ml vs 585ml sangrado con diferencia estadística significativa (p0.001) pero con respecto a la estancia hospitalaria 6.7 días para la resección en cuña vs 7.0 días para la resección mayor sin diferencia estadística (p0.6) así como el tiempo

quirúrgico de 4.3 horas para resección mayor vs 3.4 horas para resección

en cuña sin diferencia estadística (p0.87), (tabla 7)

Los resultados de los factores asociados a irresecabilidad, se analizaron los pacientes considerados irresecables las siguientes variables: edad, sexo, tipo, localización, tamaño, tipo de cirugía, número de metástasis, tipo de tumor y tiempo de espera para cirugía, con los siguientes resultados: (tabla 8)

- edad: 10 pacientes menores de 34 años (10.5%) y 19 pacientes mayores de 34 años (21.3%) (p0.0.44) estadísticamente significativo
- sexo: 17 pacientes masculino (14.6%) y 12 pacientes femenino (17.3%)(p0.638)
- tipo de metástasis: unilateral en 18 pacientes (15.1%) y bilateral en 11 pacientes (16.6%) (p0.8)
- Localización: sincrónico en 5 pacientes (9%) y metacrónico en 24 pacientes (18.4%) (p0.11)
- Tamaño de la metástasis: menor de 3 cm. en 14 pacientes (11%) y mayor de 3 cm. en 12 pacientes (22%) (p0.04) estadísticamente significativo
- Tipo de cirugía: resección en cuña 26 pacientes (16%) y resección mayor en 3 pacientes (14%)(p0.84)
- Número de metástasis reseçadas: menor de 2 lesiones en 20 pacientes (16%) y mas de 2 lesiones en 8 pacientes (13%)(p0.47)
- Tipo de histología tumoral: 5 pacientes con sarcoma (15%), 4 pacientes con osteosarcoma (18%), 3 pacientes con tumor germinal (5%), 7 pacientes con cáncer de mama(36%), 3 pacientes con cáncer renal (18%) y 2 pacientes con cáncer cervicouterino (20%), con diferencia estadística significativa entre de ellos (p0.05)

En el análisis multivariado del tamaño de la metástasis, la edad, y tipo de histología tumoral solo el tamaño (p0.041) tuvo diferencia estadística significativa (tabla 9)

La recurrencia de los 185 casos se presento en 101 de ellos (54%) con una mediana de 60 meses y media de 76.3± 5.4 meses.

La sobrevida global a 2, 5 y 10 años es de 67, 58 y 51% respectivamente con una media de seguimiento de 88 ±6 meses, los resultados por tipo histología fueron los siguientes:

CaCu Mediana 96 ±16 m SG5a 83% ,Osteosarcoma Media 80 ±13 m SG5a 52%,  
Mama Media 56 ±7m SG5a 53%, Sarcoma Media 25 ±4 m SG2a 48%

Riñón Media 41 ±9m SG5a 43% (Log Rank p=0.05)

La sobrevida global con respecto a tipo de resección (completa vs incompleta) resulto:

Resección completa Mediana 76 ±6 meses SG a 5 y 10 años: 55 y 48 % y  
Resección incompleta Media 29 ±6 meses SG a 5a: 22% (Log Rank p=0.0003)

La sobrevida global entre la enfermedad irreseccable, reseccable y re-resección fue:

Para pacientes con Enfermedad irreseccable Media 29 ±6 meses SG a 5a: 22%,  
para aquellos sometidos a una sola resección Media 73 ±6 meses SG a 5a: 61% y  
para aquellos sometidos a mas de una resección una media 67 ±11 meses SG a 5a: 42%.(Log Rank p=0.0009).



La sobrevida libre de enfermedad (SVLE) en general fue con una media 66 ±6 meses a 5 y 10 años: 45 y 40% respectivamente, los resultados por tipo histológico fueron los siguientes (Grafico 7)

CaCu Mediana 96 ±16 m SVLE 5a 100%, Osteosarcoma Media 74 ±15 m SVLE 5a 58%, Mama Media 50 ±9m SVLE 5a 50%, Riñón Media 27 ±9m SVLE 5a 18%, Sarcoma Media 26 ±4 m SVLE 2a 52%.(Log Rank p=0.06)

La SVLE con respecto a la edad, sexo, enfermedad sincrónica, metacrónica, uni o bilateral, abordaje quirúrgico, borde quirúrgico, tipo de resección, tamaño, número de la metástasis y el intervalo de enfermedad fue el siguiente:

Edad 34 años con una media 66 ±11 meses SVLE a 10 años: 43%, Edad > 34 años con un a media 60 ±7 meses SVLE a 10 años: 39%. Log Rank p=0.81

Hombres con una media 73 ±8 meses SVLE a 10 años: 52%, Mujeres Media 48 ±9 meses SVLE a 10 años: 26% Log Rank p=0.006

La presentación Metacrónico con una media 68 ±7 meses SVLE a 5 años: 48% y Sincrónico media 51 ±12 meses SVLE a 5 años: 36% Log Rank p=0.3

Si la presentación es enfermedad Unilateral con una media 63 ±6 meses

SVLE a 5 años: 48% y en enfermedad Bilateral con una media 56 ±14 meses SVLE a 5 años: 34%.Log Rank p=0.3

Con respecto al tipo de abordaje: Abordaje toraco-postero-lateral con una mediana 78 ±7 m SVLE 5a 52%, Otro abordaje con una mediana 38 ±6 m SVLE 5a 29%. Log Rank p=0.05

Si el Borde quirúrgico fue negativo con una media 62 ±6 meses SVLE a 5 años: 46% y si el borde Quirúrgico fue positivo con media 52 ±19 meses

SVLE a 5 años: 37% Log Rank p=0.4

Si la Resección fue en cuña con una media 69 ±7 meses SVLE a 5 años: 48% y si fue una resección mayor con una media 40 ±10 meses SVLE a 5 años: 37% Log Rank p=0.16

Si la enfermedad metastásica su tamaño fue < 3cm con una media 67 ±7 meses SVLE a 5 años: 48% y con un tamaño 3cm con una media 59 ±10 meses SVLE a 5 años: 50%. Log Rank p=0.78

Si el número de lesiones fue 2 con una media 74 ±6 meses SVLE a 5 años: 61% y si el numero de lesiones > 2 con una media 36 ±9 meses SVLE a 5 años: 17% Log Rank p=0.0002

Finalmente con respecto al Intervalo de enfermedad 24 meses con una media 68 ±7 meses SVLE a 10 años: 41% Intervalo de enfermedad < 24 meses con una media 52 ±16 meses SVLE a 5 años: 40%.Log Rank p=0.2

En el análisis univariado el género, el tipo histológico, el abordaje quirúrgico y el número de lesiones tuvieron significancia estadística (p0.006, p0.06, p0.05, p0.0002 respectivamente)

En el Análisis multivariado solo el abordaje quirúrgico y el número de lesiones tuvieron significancia estadística (p 0.039 -0.05)

## **DISCUSION Y CONCLUSIONES**

La metastasectomía desde hace 40 años es el estándar de manejo, con premisas básicas como el control del primario, ausencia de metástasis extratorácica, falla de terapéutica sistémica y con el objetivo de llevar al paciente a una resección completa (RO)

En general la supervivencia se aumenta en 20 -40% después de la metastasectomía.

El registro internacional de metástasis pulmonares (RIMP) formado en 1991 por los departamentos de cirugía torácica de 18 centros en Europa y Estados Unidos (Memorial Sloan Kettering (MSKCC) N.Y., Hospital Montsouris, París, Instituto Nazionale dei Tumori (INT) Milán, Thoraxchirurgie, Gerlingen, MD Anderson Cancer Center, Istituto Rizzoli, Bologna, Royal Brompton Hospital (Londres) 5290 casos fueron analizados retrospectivamente, 2260 (47%) carcinoma, 2173 (45%) sarcomas, con el objeto de evaluar factores pronósticos y resultados de la resección quirúrgica. Usando 3 variables resecabilidad, periodo libre de enfermedad (PLE), número de metástasis y clasifíco a los pacientes en cuatro grupos: (tabla 10)

I.- Resecable, sin factores de riesgo, 1 solo sitio de mets, PLE + 36 meses con una SV 61 meses.

II.- Resecable, 1 factor de riesgo: múltiples mets ó PLE – 36 meses con una SV 34 meses.

III.- Resecable, 2 factores de riesgo: metástasis múltiples y PLE - 36 meses con una SV 24 meses.

IV.- Irresecable con una SV 14 meses.

Los Resultados con respecto a la sobrevida global en pacientes llevados a Resección completa fueron: a 5 años 36 %, a 10años 26 % y a 15años 22 % con una mediana de seguimiento de 35 meses y los pacientes llevados resección incompleta a 5años de 13 % y a 10 años 7% con una mediana de seguimiento de 15 meses.

Comparando los resultados del RIMP con nuestro Instituto se demuestra porcentajes diferentes con una mejor sobrevida, siendo esta para pacientes llevados a resección completa a 5 y 10 años de 55 y 48% con una mediana de seguimiento de 76 Mediana 76 ±6 meses y la sobrevida global a 2, 5 y 10 años es de 67, 58 y 51% respectivamente con una media de seguimiento de 88 ±6 meses,

esta diferencia se mantiene si se excluyen los tumores germinales con una Sobrevida global a 2, 5 y 10 años es de 60, 47 y 39% con una mediana 67  $\pm$ 6 meses además llama la atención que los pacientes con resección incompleta tienen una suervivencia global a 5 años de 22% con media 29  $\pm$ 6 meses y los Factores asociados a SVG: Número de metástasis < 2 y Resección completa de metástasis, estos últimos factores concuerda con el análisis del RIMP, recalcando la importancia de llevar al paciente a una resección completa, en nuestro análisis la sobrevida global es igual (22% a 5años) en pacientes con resección incompleta o irresecables lo cual subraya la importancia de la resección completa. (Gráficos 1-2, 4, 5)

Con respecto a la Sobrevida libre de enfermedad excluyendo a los tumores germinales: 5a 40% (grafico 6) y los Factores asociados a SVLE: Abordaje quirúrgico: Toracotomía postero-lateral y el Número de metástasis < 2. (Grafico 8, 9,10, 11, 12)

Comparando los resultados de acuerdo al tipo histológico, se observa que los tres mejores porcentajes de sobrevida son según el RIMP son melanoma riñón y mama (excluyendo germinales) y los de mejor sobrevida en nuestra institución son cervicouterino, osteosarcoma y mama. (Grafico 3)

Finalmente analizando el apartado de complicaciones: La edad, sexo, abordaje, tipo de resección, número de metástasis resecadas no están asociadas con el desarrollo de complicaciones, (grafico 13) el análisis multivariado los Sarcomas están asociados con la presencia de un mayor número de complicaciones. Y la mayor cantidad de sangrado se relaciono directamente con el tipo de resección (cuña vs resección mayor) lo cual es lógico y esta de acuerdo a lo reportado en la literatura (grafico 14,15)

Analizando los factores asociados a irresecabilidad en el análisis univariado se observo el tamaño de la metástasis, la edad y el tipo histológico pero en el análisis multivariado solo los tumores mayores a 3 cm. dejando claro que a mayor tamaño tumoral, el procedimiento quirúrgico es mayor con ello las complicaciones (sangrado) y mas comprometida la resección completa. Sin embargo como ya se menciona previamente la sobrevida a 5 años es igual en enfermedad irsecable y resección incompleta, pero analizando la SVLE y el borde quirúrgico positivo tiene SVLE de 37% a 5 años (grafico 10, 11, 12, 13, 15, 16)

## **CONSIDERACIONES ETICAS**

**Todos los procedimientos están de acuerdo con lo estipulado en el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la salud.**

**Titulo Segundo, Capitulo 1, Articulo 17, Sección 1: Investigación sin riesgo no requiere consentimiento informado.**



## **BIBLIOGRAFIA**

- 1.-Farrel, J Pulmonary metastases: pathological, clinical roentgenological study base don 78 cases at necropsy. Radiology 1935;24-444.
- 2.- Barney JD. Adenocarcinoma of the kidney with metastases to the lung cured by nephrectomy and lobectomy. J Urol 1939; 42-269.
- 3.- Pastorino U. Long term results of lung metastasectomy: prognostic analyses based on 5206 cases, the international Registry of lung metastases. J Torac Surg 1997;113-37.
- 4.- Harvey I.P. Biology of metastatic disease, Metastatic Disease to the Lung, Chest Surgery Clinics of North America 1998, 8,1-11.
- 5.-Ahmad A. Hart IR, Biology of tumor micrometastasis. J of Hematotherapy 5;525-535. 1996.
- 6.- Alonso Varona A. Tumor-host interaction in non random metastatic pattern distribution. Bull Cancer 83:27-38, 1996.
- 7.- Kondo H. Okumura T. Ohde Y. Surgical treatment for metastatic malignancies. Pulmonary metastasis: indications and outcomes. Int J Clin Oncol 2005;10-81.
- 8.- Martini N. Evolution of the surgical management of pulmonary metastases, Metastatic Disease to the Lung, Chest Surgery Clinics of North America 1998, 8,13-27.
- 9.- Todd TR, The Surgical treatment of pulmonary metastases. Chest 1997; 112:287S
- 10.- Murthy SC, Kim K, Rice TW. Can we predict long term survival after pulmonary metastasectomy for renal carcinoma? Ann Thorac Surg 2005;79:996.
- 11.- Yentman TJ, Intratumor microvessel density as a prognostic factor in cancer. Am J Pathol 147:9-12, 1995
- 12.- Zeidmann I. Experimental studies on the spread of cancer in he lymphatic system-1. Effectiveness of the lymph node as a barrier to the passage of embolic tumor cells. Cancer Res. 14:403, 1954
- 13.- Fidler IJ, Organ selectivity for implantation survival and growth. J Natl Cancer Inst 57:1199-1202, 1976.
- 14.- Carlos TM, Vascular cell adhesion molecule-1 mediates lymphocyte adherence to the cytokine activated cultured cells. Blood 76:965-970, 1996.
- 15.- Paget S. The Distribution of secondary growth cancer of the breast. Lancet 1:571-573, 1989.
- 16.- Nicolson GL. Organ specificity of tumor cells of specific secondary sites, Cancer metastasis Rev, 7:143-188,1992

- 17.- Nicolson RL, Tumor and Host molecules important in the organ preference of metastasis. *Semin Cancer Biol*, 2:142-154, 1991.
- 18.- Attinger B. The First successful lung resection *Schweiz Rundsch Med Prax* 82(15)435-440,1993.
- 19.- Bains MS, The Clamshell incision: An improved approach to bilateral pulmonary and mediastinal tumor. *Ann Thorac Surg* 58, 30-33 1994.
- 20.- Braimbridge MV. The History of thoracoscopic surgery. *Ann Thorac Surg* 56, 610-614, 1993.
- 21.- Naef AP. The story of thoracic surgery: milestones and pioneers. Toronto, Hogrefe and Huber,1990
- 22.- Jaklitsch MT Sequential thoracic metastasectomy prolongs survival by reestablishing local control within the chest. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001, 121:657.
- 23.- Ehrenhaft JL. Pulmonary resections for metastatic lesions. *AMA Arch Surg* 1958; 77:606.
- 24.- Kondo H. Okumura T. Ohde Y. Surgical treatment for metastatic malignancies. Pulmonary metastasis: indications and outcomes. *Int J Clin Oncol* 2005; 10-81.
- 25.- Monteiro A. Surgical resection of lung metastases from epithelial tumors. *Ann Thorac Surg* 2004; 77:431.
- 26.- Mery CM. Relationship between a history of antecedent cancer and the probability of malignancy for a solitary pulmonary nodule. *Chest* 2004, 125:2175
- 27.- Abrams HL. Metastases in carcinoma, analysis of 1000 autopsied cases. *Cancer* 1950; 3:74.
- 28.- Inoue M. Surgery for pulmonary metastases from colorectal carcinoma *Ann Thorac Surg* 2000;70-380.
- 29.- Ercan S. Prognostic significance of lymph node metastasis found during pulmonary metastasectomy for extrapulmonary carcinoma, *Ann Thorac Surg* 2004,77,1786.
- 30.- Saito Y. Omiya H. Kohno K. et al Pulmonary metastasectomy for 165 patients with colorectal carcinoma: A prognostic assessment. *J Thorac cardiovasc Surg* 2006; 81-448.
- 31.- Pfannschmidt J. Nodal involvement at the time of pulmonary metastasectomy: experiences in 245 patients. *Ann Thorac Surg* 2006; 81-48.

- 32.- Temple LK. The role of pulmonary metastasectomy in soft tissue sarcoma. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2002, 14:35.
- 33.-Robert JH. Factors influencing long term survival after lung metastasectomy *Ann Thorac Surg* 1998; 65:909.
- 34.- Kandioler D. Long term results after repeated surgical removal of pulmonary metastases. *Ann Thorac Surg* 1998; 65:909.
- 35.- Okumura S, Kondo H, Tsuboi M. Et al Pulmonary resection for metastatic colorectal cancer: experiencies with 159 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996; 112-867.
- 36.- Goya T, Miyaza N, Kondo H. et al Surgical resection of pulmonary metastases from colorectal cancer 10 year follow up *Cancer* 1989;64:1418.
- 37.- Mc Cornack PM. Burt ME, Bains MS, et al Lung resection for colorectal metastases. 10 year results *arch Surg* 1992;127:1403.
- 38.- McAfee MK, Allen MS, Trastek VF, Colorectal lung metastases results of surgical excision. *Ann Thorac Surg* 1992;53:780.
- 39.- Yedibela S. Klein P. Feuchter K. et al Surgical management of pulmonary metastases from colorectal cancer in 153 patients. *Ann Surg Oncol* 2006, 13:1538.
- 40.-Susuki M. et al Predictors *Jpn J Clin Oncol* 2006,36:643.
- 41.- Iisaza T, Susuki M. Yoshida S et al. Prediction of prognosis and surgical indications for pulmonary metastasectomy from colorectal cancer. *Ann Thorac Surg* 2006.36:643.
- 42.- Shiono SI. Histopatologic prognostic factors in resected colorectal lung metastases *Ann Thorac Surg* 2005, 79, 278.
- 43.- Van Der, Poel HG, Roukema JA, et al Metastasectomy in renal cell carcinoma: a multicenter retrospective analysis. *Eur Urol* 1999, 35:197
- 44.- Cerfolio RJ. Allen MS, Deschamps C. et al Pulmonary resection of metastatic renal cell carcinoma *Ann Thorac Surg* 1994:57:339.
- 45.-Hofmann HS, Neef H, Krone K. et al Prognostic factors and survival after pulmonary resection of metastatic renal carcinoma *Eur Urol* 2005; 48:77.
- 46.- Anraku M, Yokoi K, Nakagawa K et al pulmonary metastases from uterine malignancies: results of surgical resection in 133 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004;217:1107.
- 47.- Harpole DH, Johnson CM, Wolfe WG et al Analysis of 945 cases of pulmonary metastatic melanoma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992. 103-743.
- 48.- Liu D. Labow DM. Dang N et al pulmonary metastasectomy for head and neck cancers. *Ann Surg Oncol* 1999.6; 572

**49.- Xiao H. Medical and Surgical Management of Pulmonary metastases from germ cell tumors. Metastatic Disease to the Lung Chest Surg Clinics of North America,1998, 8,1, 131-144.**

**50.- McCormack PM. Role of video assisted thoracic surgery in the treatment of pulmonary metastases, results of a prospective trial, Ann Thorac Surg 1996,62, 213.**

**51.- Roth JA, Comparison of median sternotomy and thoracotomy for resection of pulmonary metastases, in patients with adult soft tissue sarcomas. Ann Thorac Surg 1986, 42, 134.**



## GRAFICOS

Grafica 1.- Sobrevida Global

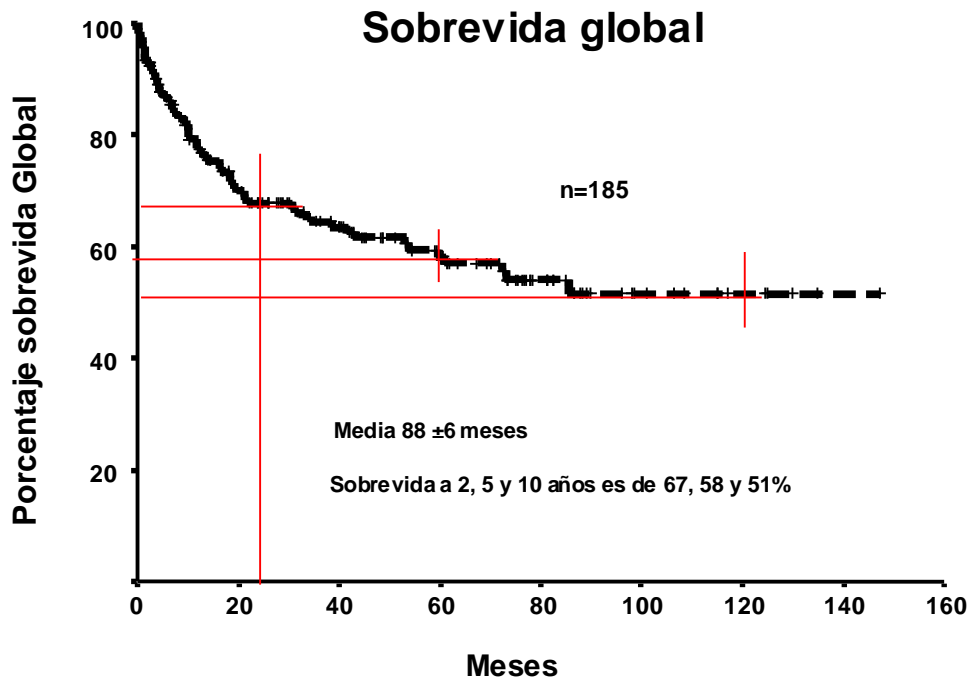


Grafico 2 Sobrevida Global con exclusión de tumores germinales

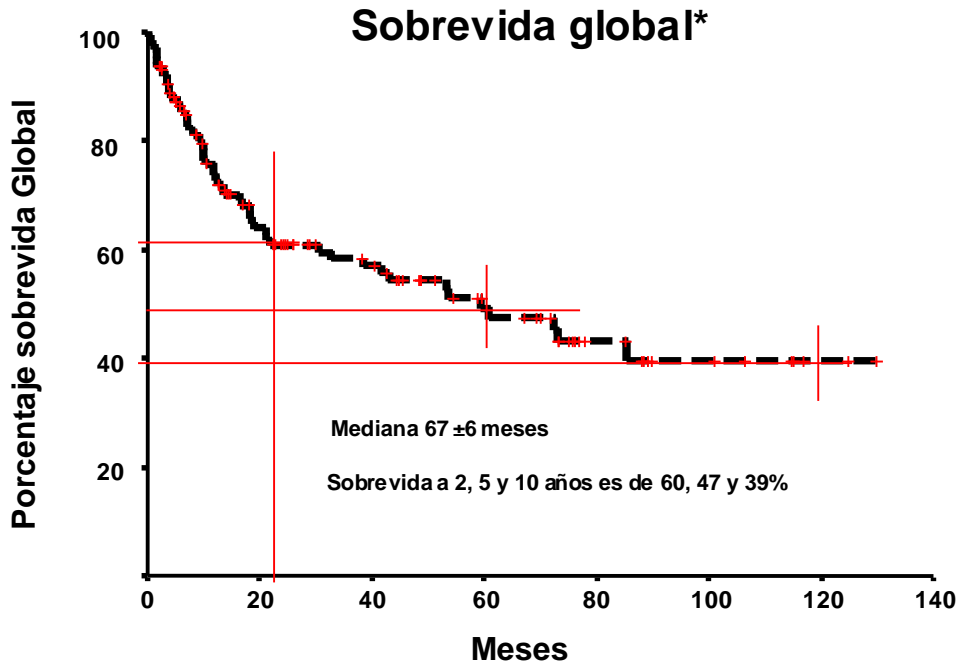


Grafico 3. Sobrevida global con respecto al tipo histológico

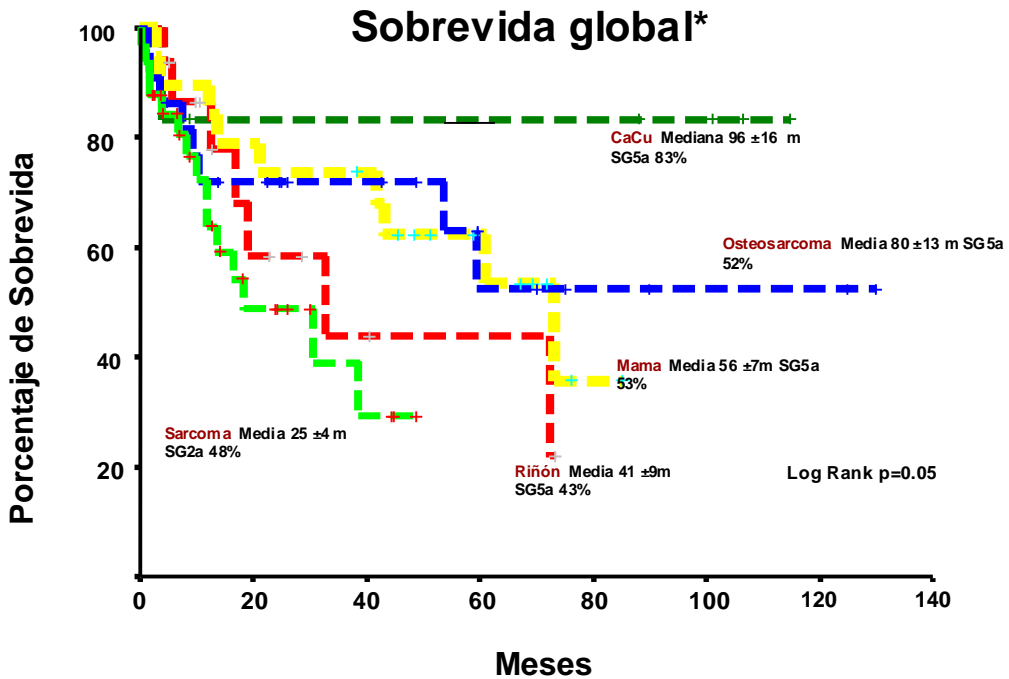


Grafico 4. Sobrevida global en relación a la resección completa vs incompleta

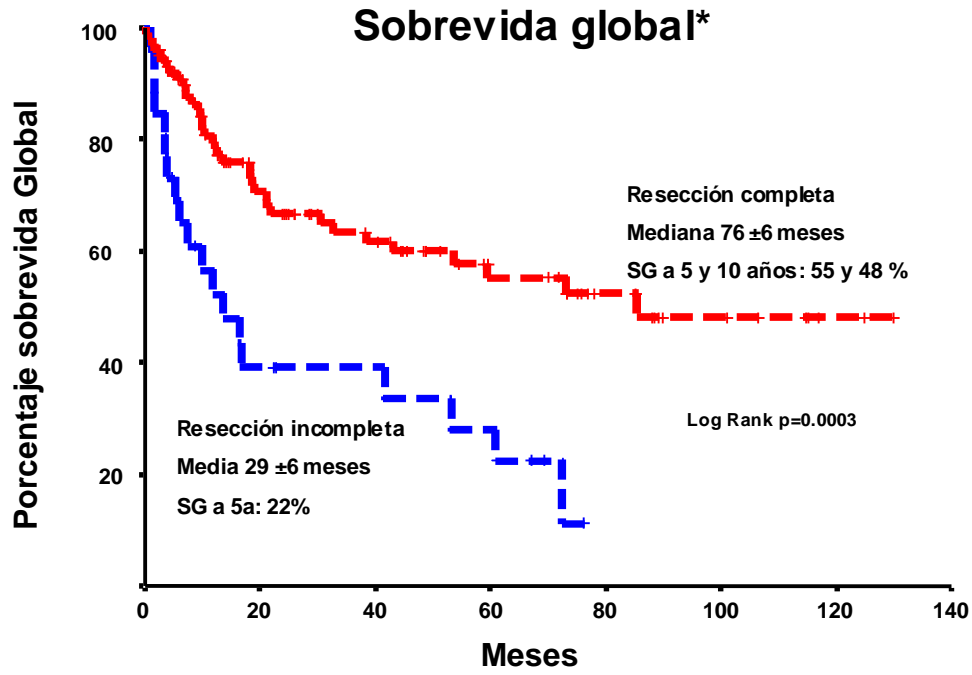


Grafico 5. Sobrevida global en relación al número de resecciones

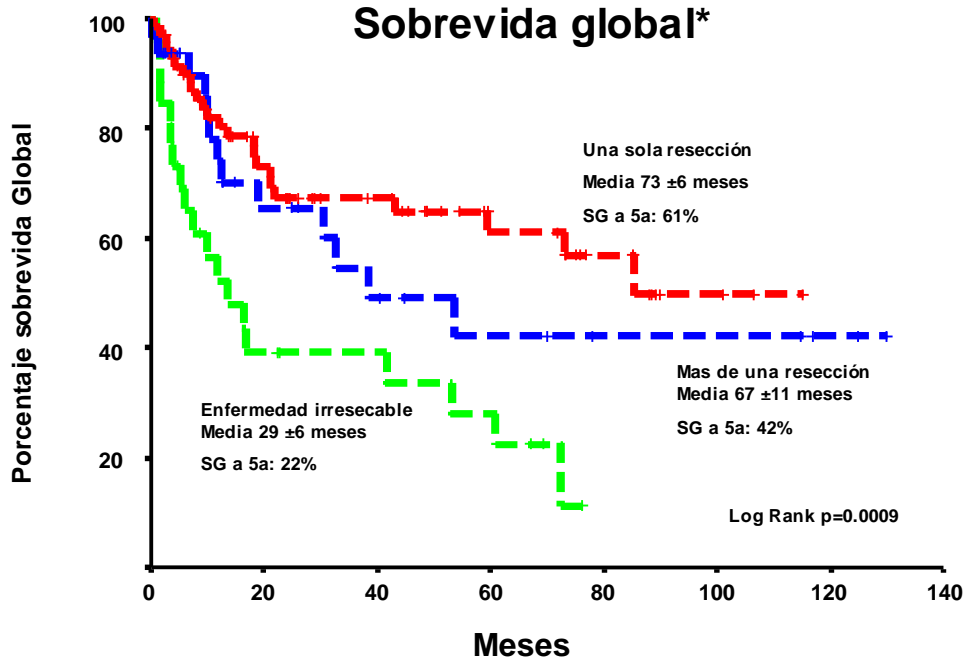


Grafico 6. Sobrevida libre de enfermedad global

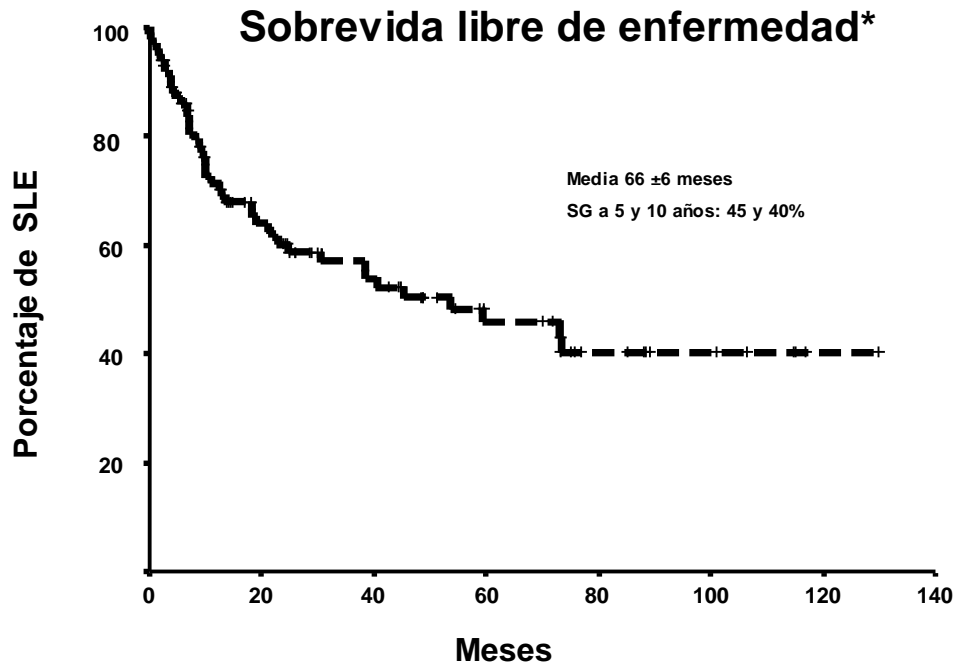


Grafico 7. Sobrevida libre de enfermedad en relación al tipo histológico

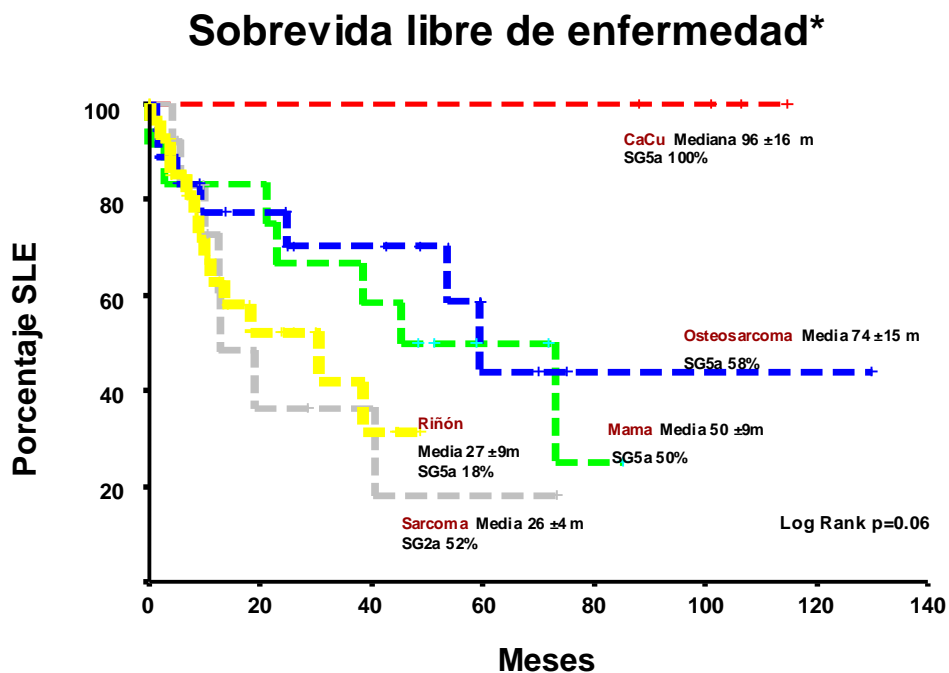


Grafico 8. Sobrevida libre de enfermedad en relación con la edad

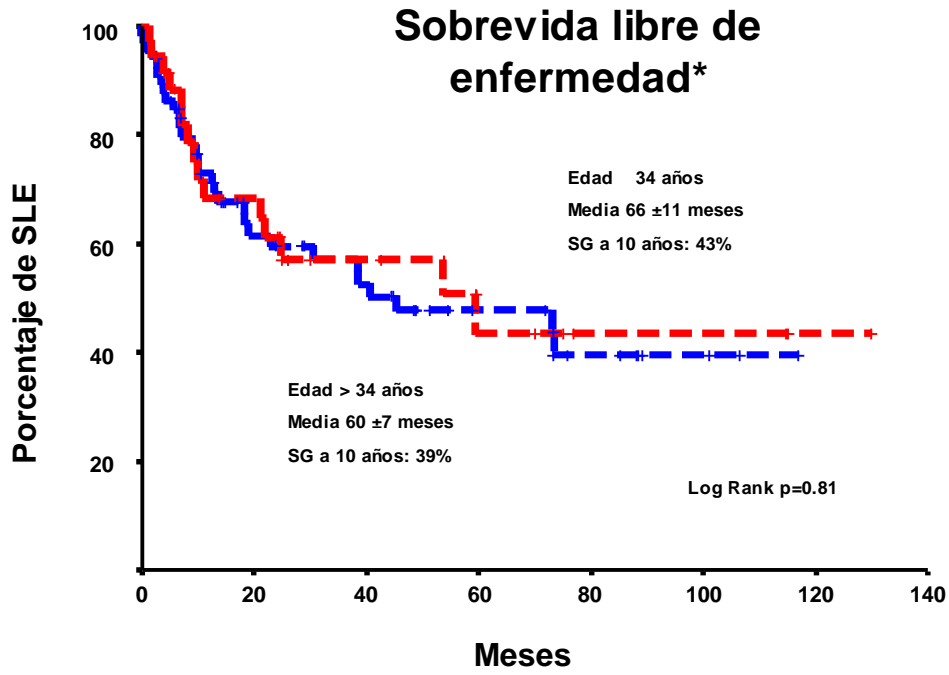


Grafico 9 Sobrevida libre de enfermedad en relación al sexo

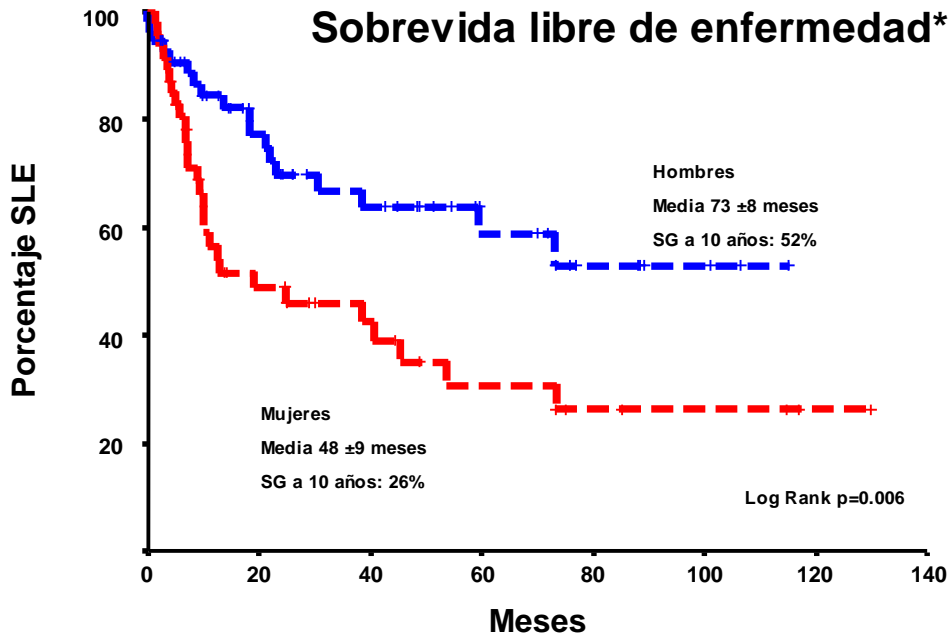


Grafico 10 Sobrevida libre de enfermedad en relación con tipo de metástasis.

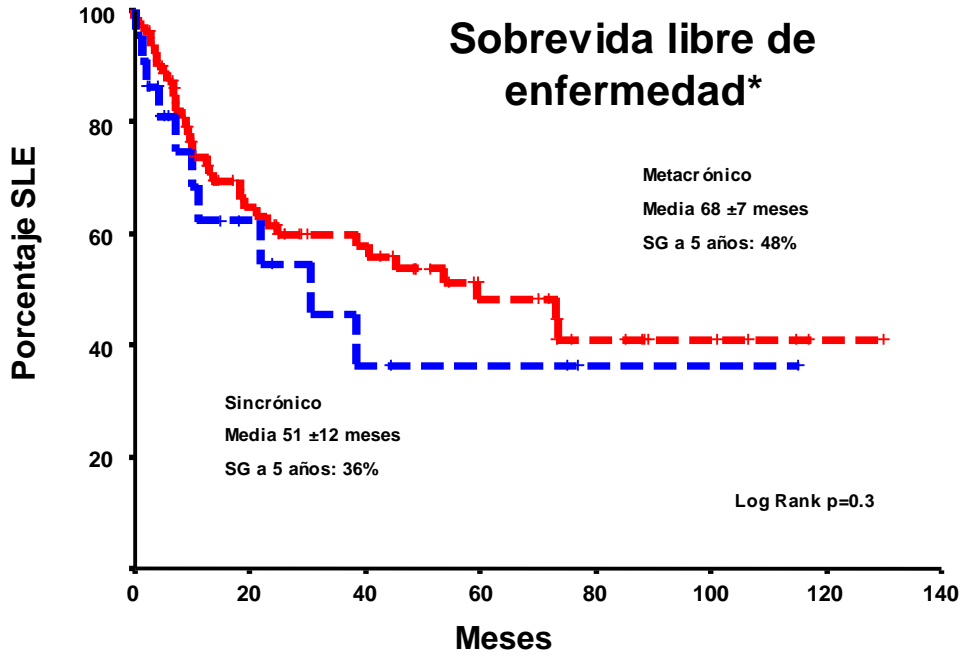


Grafico 11. Sobrevida libre de enfermedad en relación con tipo de enfermedad

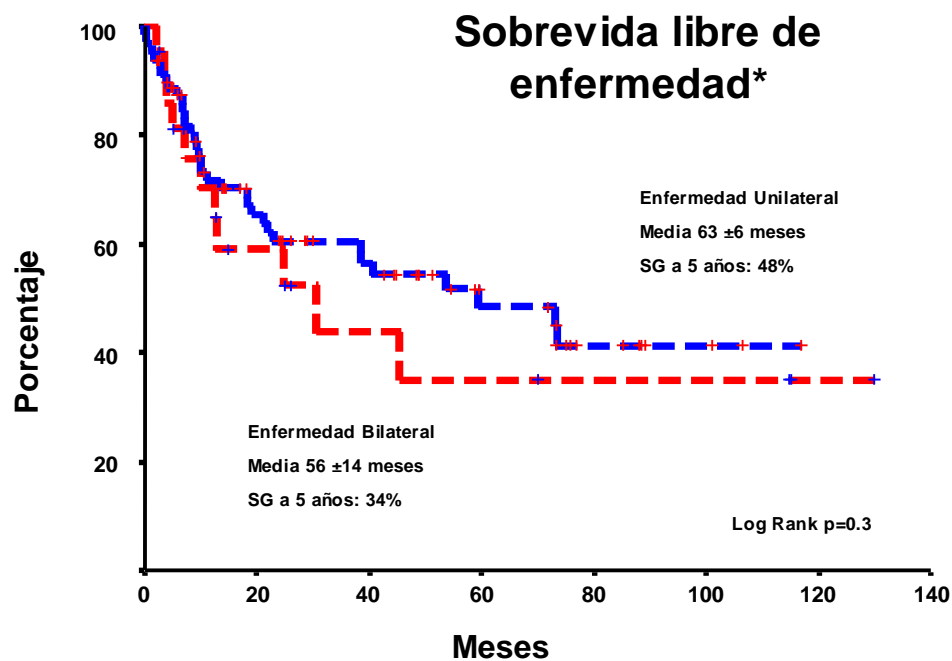




Grafico12. Sobrevida libre de enfermedad de acuerdo al abordaje

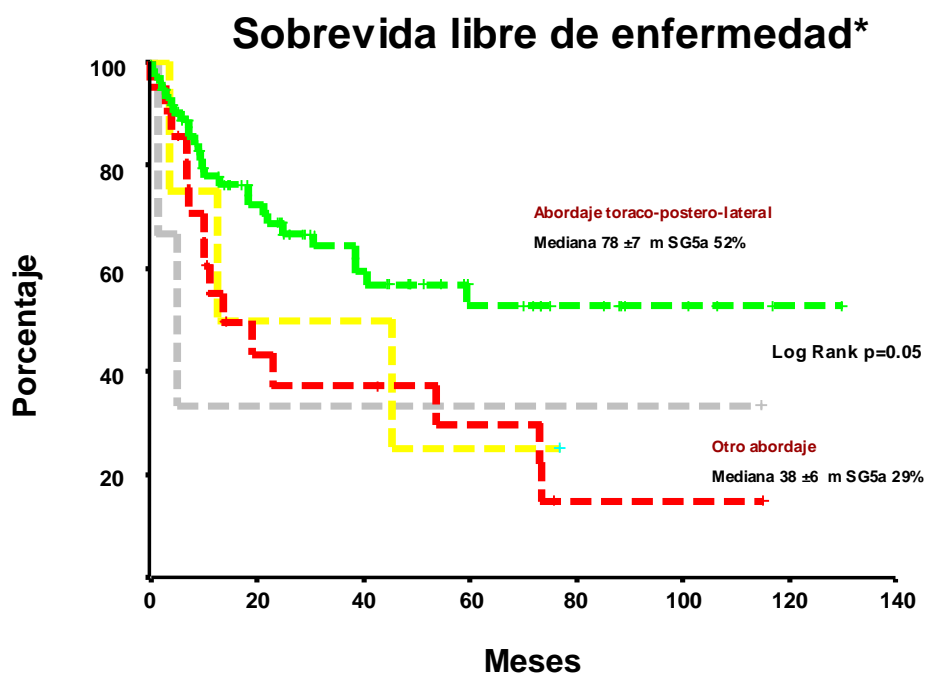


Grafico 13. Sobrevida libre de enfermedad en relación al borde quirúrgico

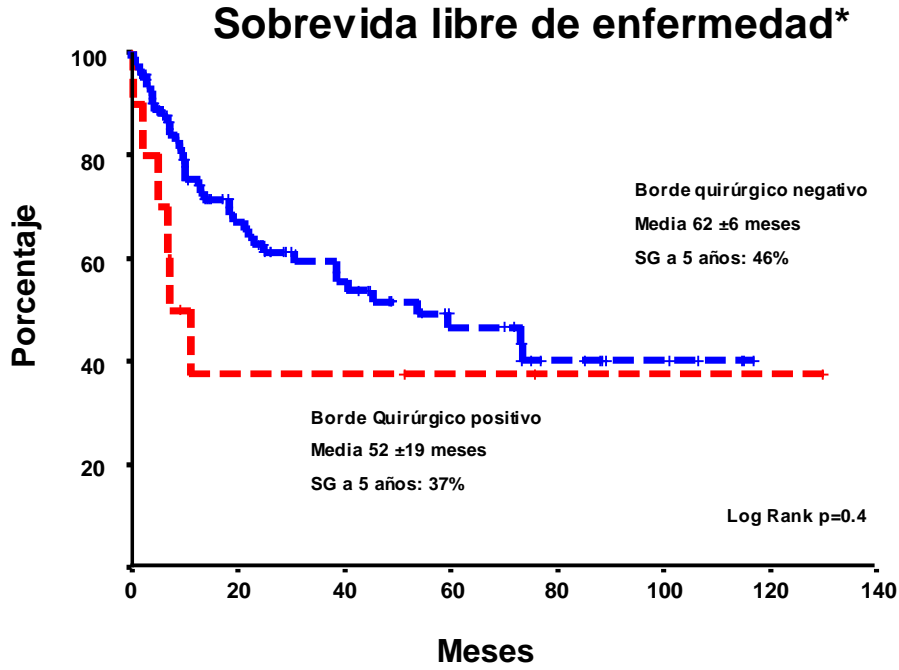


Grafico 14 Sobrevida libre de enfermedad en relación con tipo de resección

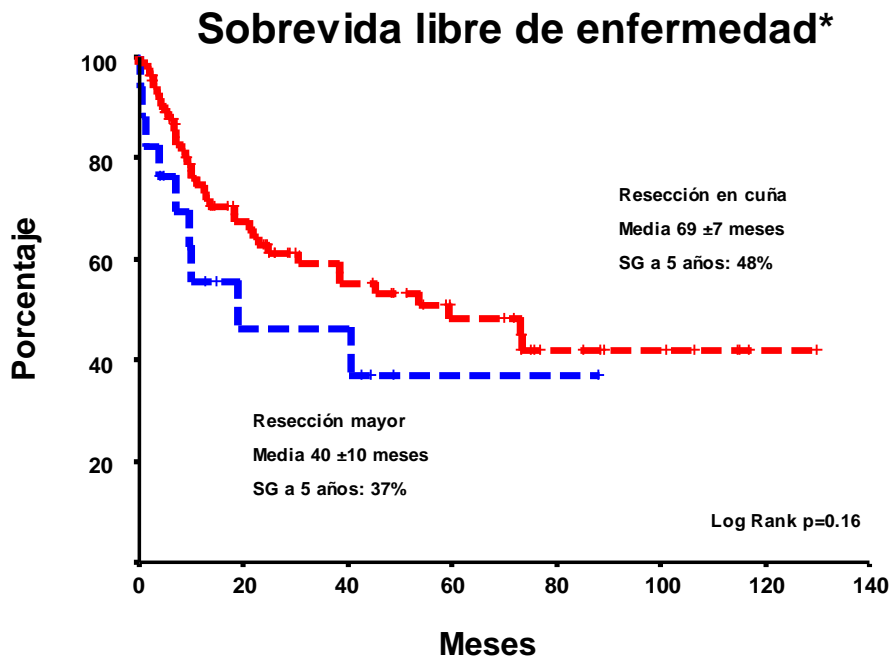


Grafico 15. Sobrevida libre de enfermedad según tamaño de la metástasis

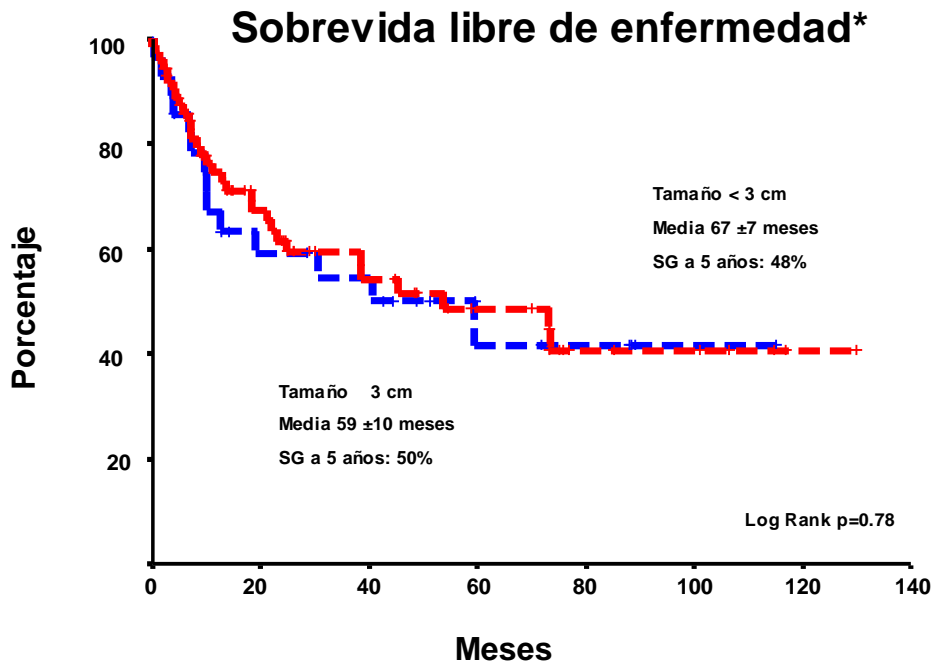
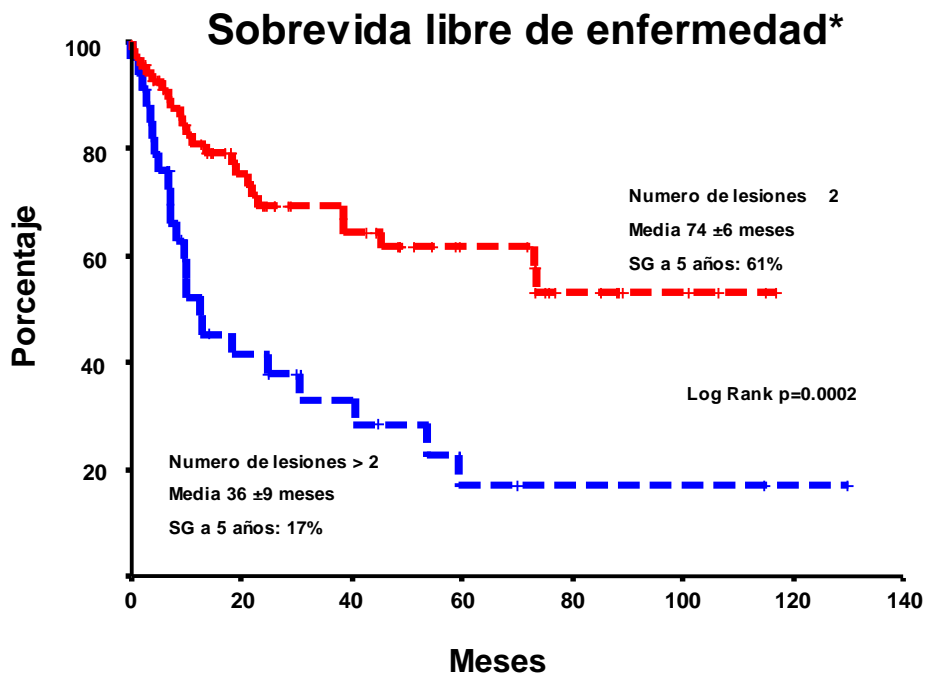


Grafico16 Sobrevida libre de enfermedad de acuerdo al número de lesiones



## ANEXOS

Tabla 1. Datos demográficos

Variable		
Edad	34 años mediana	
	37.4 ± 15 media	
	14- 80 años rango	
Sexo	Número	Porcentaje
Mujeres	116	62 %
Hombres	69	38 %

Tabla 2. Datos del Tumor

Variable	Número	Porcentaje
Tipo de metástasis		
Sincrónica	54	29.2%
Meta crónica	131	70.8%
Localización		
Unilateral	119	64.3%
Bilateral	131	35.7%

Tabla 3 Tipos de Tumor primario

Tipo	No.	%
Germinales	56	30.3
Sarcomas	33	17.8
Osteosarcoma	22	11.9
Mama	19	10.3
Riñón	16	8.6
Cerviño-uterino	10	5.4
Colon-Recto	6	3.2
Endometrio	4	2.1

**Tabla 3 Tipos de Tumor primario (continuación)**

Tipo	No.	%
Coriocarcinoma	3	1.6
Ovario	2	1.1
Linfoma	2	1.1
Otros:		
Hepatocarcinoma		
Blastoma pulmonar	6	0.5
Cordoma		
Laringe		
Vagina		
Tiroides		

**Tabla 4 Resultados quirúrgicos**

Variable	Número	Porcentaje
<b>Tipo de Abordaje</b>		
TPL	121	65.4
TAL	45	24.3
EM	12	6.5
ET	7	3.8
<b>Tipo de resección</b>		
R. en cuña	164	88.6
<b>R mayor:</b>		
Lobectomía	13	7
Neumonectomía	4	2.2
Segmentectomía	3	1.6
<b>Tipo de Resección</b>		
Completa	149	80.5
Incompleta	31	16.8
<b>Número de metástasis resecadas</b>	Mediana 2	Promedio Rango 2.6 ± 0.18 1-14
<b>Tamaño de metástasis</b>	Media 3.5cm ± 3.3	Rango 1-24cm
<b>Tiempo quirúrgico</b>	2.3 horas ± 1.7	
<b>Días de estancia hospitalario</b>	5 días ± 0.27	
<b>Sangrado</b>	160ml ± 27	

TPL: toracotomía posterolateral. TAL: toracotomía antero lateral. EM: esternotomía media. ET: esternotomía transversa.

Tabla 5 Variables asociadas a complicaciones post-quirúrgicas

Variable	Número pacientes	Porcentaje
Edad < 34 años	7	7.3 %
> 34 años	6	6.6 %
<b>Sexo</b>		<b>p 0.8</b>
Femenino	12	10.3%
Masculino	1	1.4%
		<b>p0.03</b>
<b>Resección</b>		
Cuña	10	6%
R mayor	3	14%
		<b>p0.17</b>
<b>Tamaño</b>		
< 3 cm.	6	4%
> 3 cm.	6	11.3%
		<b>p0.1</b>
<b>Tipo Abordaje</b>		
TPL	9	7.4%
TAL	2	4.4%
EM	2	1.6%
ET	0	0
		<b>p 0.4</b>
<b>Histología tumor</b>		
Sarcomas	6	18%
Otros	7	4.6%
		<b>p 0.01</b>

TPL: toracotomía posterolateral. TAL: toracotomía anterolateral. EM: esternotomía media. ET: esternotomía transversa.

Tabla 6 Análisis multivariado de regresión logística de Variables asociadas a complicaciones post-quirúrgicas

Variable	P
Sexo	0.094
Tamaño	0.270
Resección mayor	0.56
Número de metástasis reseçadas	0.99
Tipo de Tumor	
Sarcomas	0.038

Tabla 7. Comparación entre resección cuña y resección mayor

Variable	Resección cuña	Resección mayor
Sangrado	237ml +/-17.25	585ml +/- 191
		p 0.001
Días estancia	6.7 días +/-0.29	7.0 días +/-0.7
		p 0.6
Tiempo quirúrgico	4.3 horas +/- 2.0	3.4 horas +/- 0.29
		p 0.87

Tabla 8. Factores asociados a Irresecabilidad

Variable	Irresecables	%	p
Edad – 34	10 (96)	10.5	0.044
+ 34	19 (89)	21.3	
Sexo Masculino	17 (116)	14.6	0.638
Femenino	12 (69)	17.3	
Tipo Unilateral	18 (119)	15.1	0.8
Bilateral	11 (66)	16.6	
Localización	5 (55)	9.0	0.11
Sincrónico	24 (130)	18.4	
Metacrónico			
Tamaño - 3cm	14 (128)	11	0.04
+ 3cm	12 (53)	22	
Resección Cuña	26 (164)	16	0.84
Mayor	3 (21)	14	
No. Mets reseçadas			0.47
- 2	20 (120)	16	
+ 2	8 (63)	13	

**Tabla 8. Factores asociados a Irresecabilidad (continuación)**

Variable Tumor	Irresecables	%	P
Sarcoma	5 (33)	15	0.05
Osteosarcoma	4 (22)	18	
Germinales	3 (55)	5	
Mama	7 (19)	36	
Riñón	3 (16)	18	
CACU	2 (10)	20	

**Tabla 9. Análisis multivariado de factores asociados a Irresecabilidad**

Variable (análisis MV)	p
Tamaño	0.041
Edad	0.122
Tipo de tumor	0.193

**Tabla 10. Registro Internacional de Metástasis Pulmonares**

		No.	5 a (%)	10 a (%)	Mediana (meses)
<b>Total</b>		4,572	36	26	35
<b>Periodo libre de enfermedad</b>	0-11 meses	1,384	33	27	29
	12-35 meses	1,662	31	22	30
	+ 36 meses	1,416	45	29	49



<b>Número Metástasis</b>	<b>1</b>	<b>2,169</b>	<b>43</b>	<b>31</b>	<b>43</b>
	<b>2-3</b>	<b>1,226</b>	<b>34</b>	<b>24</b>	<b>31</b>
	<b>4-10</b>	<b>1,123</b>	<b>27</b>	<b>19</b>	<b>27</b>
	<b>+10</b>	<b>342</b>	<b>26</b>	<b>17</b>	<b>26</b>
<b>Tumor Primario</b>	<b>Osteosarcoma</b>	<b>734</b>	<b>33</b>	<b>27</b>	<b>40</b>
	<b>Sarcomas</b>	<b>938</b>	<b>30</b>	<b>22</b>	<b>27</b>
	<b>Colon-recto</b>	<b>653</b>	<b>37</b>	<b>22</b>	<b>41</b>
	<b>Mama</b>	<b>411</b>	<b>37</b>	<b>21</b>	<b>37</b>
	<b>Riñón</b>	<b>402</b>	<b>41</b>	<b>24</b>	<b>41</b>
	<b>Melanoma</b>	<b>282</b>	<b>21</b>	<b>14</b>	<b>19</b>
	<b>Germinales</b>	<b>318</b>	<b>68</b>	<b>63</b>	<b>n.r.</b>