



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA

CURSO DE ESPECIALIDAD EN CIRUGÍA ONCOLÓGICA

**SUPERVIVENCIA EN PACIENTES CON METÁSTASIS
PULMONARES DE ORIGEN GINECOLÓGICAS
LLEVADOS A METASTASECTOMÍA EN EL INSTITUTO
NACIONAL DE CANCEROLOGÍA DE 2005 - 2013**

T E S I S

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
SUBESPECIALISTA CIRUGÍA ONCOLÓGICA**

PRESENTA:

DR. ADÁN CASTILLO CASTAÑÓN

**DR. JOSÉ FRANCISCO CORONA CRUZ
DIRECTOR DE TESIS**



MÉXICO, D.F.

2015



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.

CONTENIDO

1.- RESUMEN	2
2.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	4
3.- JUSTIFICACIÓN.....	5
4.- FUNDAMENTO TEÓRICO	6
5.- OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN.....	20
6.- METODOLOGÍA	21
7.- RESULTADOS	23
8.- DISCUSIÓN	29
9.- CONCLUSIONES	34
10.- BIBLIOGRAFÍA	35

1.- RESUMEN.

Se considera que las metástasis pulmonares originadas de una neoplasia primaria extrapulmonar son manifestación de una enfermedad avanzada. La experiencia adquirida a lo largo del tiempo y de los estudios publicados, confirman que la metastasectomía impacta de manera sustancial en la supervivencia y curación de los pacientes. El mayor beneficio se obtiene de la correcta selección de los pacientes con criterios ya establecidos, una correcta evaluación preoperatoria y la correcta elección del procedimiento quirúrgico.

El objetivo del presente estudio fue medir la supervivencia de aquellas pacientes con cáncer de origen ginecológico (cérvix, ovario, endometrio, útero placenta) metastásico a pulmón durante el diagnóstico inicial o durante el seguimiento y después haber recibido un tratamiento previo para control del tumor primario.

Después de una selección adecuada de las pacientes fueron sometidas a resección quirúrgica de las lesiones pulmonares. Se revisaron los registros en el expediente clínico (electrónico y físico) y se determinó el beneficio en cuanto a supervivencia de la metastasectomía de estas pacientes en etapas avanzadas de la enfermedad neoplásica ginecológica de base. Se identificaron y analizaron 60 pacientes con una edad promedio de 60 años con neoplasia primaria de origen ginecológico donde el sitio anatómico más frecuente fue el cáncer cervicouterino con 65% de los casos, del cual el carcinoma Epidermoide fue la histológica que más se observó en 29 t que representaron el 48.3%, seguido por el adenocarcinoma en un 20%. El grado de diferenciación histológica que representa uno de los factores más importantes para la enfermedad metastásica, se reportó de alto grado en el 81.7% , para un 15% para los de bajo grado.

El método estándar para la detección de las lesiones metastásicas fue la TC y el tiempo promedio del diagnóstico de la enfermedad metastásica a nivel pulmonar fue de 40 meses. La forma de presentación más frecuente fue la unilateral en 80 % de los casos solo en 20 casos (33.3%) el diagnóstico de la enfermedad pulmonar fue al mismo tiempo del tumor primario.

El abordaje quirúrgico por toracotomía se realizó en 49 pacientes (81.7%), 11 pacientes (18.3%) fueron llevados a toracoscopía, solo en 2 pacientes se consideró el abordaje bilateral, el resto 57 pacientes (96.7%) fue unilateral, independiente a esto, no encontramos diferencias en mayor número de complicaciones entre un abordaje y otro, ni incremento en la mortalidad de estos pacientes. La resección completa como uno de los objetivos a revisar en este estudio se cumplió en un 83.3% de los pacientes, solo en 10 pacientes (16%) encontramos resección incompleta. La recurrencia encontrada después de la metastasectomía pulmonar inicial fue en 18 pacientes (30%) de los cuales en 9 fue extrapulmonar candidatos a manejo sistémico y solo 5 casos (55.5%) fueron sometidos a re metastasectomía. El manejo quirúrgico de la enfermedad pulmonar metastásica representa una opción de tratamiento con el mayor impacto en la supervivencia y curación de los pacientes con enfermedad avanzada de origen ginecológico. La resección completa representa el factor pronóstico más importante para la supervivencia.

2.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La enfermedad metastásica es la principal causa de muerte en pacientes con cáncer. Son indicativos de enfermedad sistémica grave con mal pronóstico.

Históricamente los pacientes con enfermedad metastásica deberían incluirse en protocolos de tratamiento paliativos. Sin embargo en la actualidad y a pesar de los pocos estudios publicados sobre este tema, se considera que pacientes bien seleccionados deben ser evaluados para ser sometidos a metastasectomía como una opción en el manejo para la enfermedad avanzada, esto con el objetivo de valorar el beneficio en la supervivencia.

¿Existe beneficio en la supervivencia de las pacientes con metástasis pulmonares de origen ginecológico sometidas a metastasectomía en el Instituto Nacional de Cancerología?

3.- JUSTIFICACIÓN

Las metástasis pulmonares son una de las principales manifestaciones de enfermedad avanzada en pacientes oncológicos se presenta en un 40% durante el curso de la enfermedad primaria, la mayoría de estos pacientes en esta etapa avanzada de la enfermedad no es posible alcanzar la curación y el pronóstico es desfavorable, por la afección de otro sitio anatómico diferente al de tumor primario y por el efecto limitado del tratamiento sistémico en estas etapas de la enfermedad. Sin embargo en aquellos pacientes con enfermedad pulmonar metastásica aislada que cumplan ciertos criterios como, una enfermedad primaria controlada, sin evidencia de afección en otros sitios anatómicos extra torácicos y con un buen estado funcional, se debe de valorar el manejo quirúrgico como una opción más en el manejo de la enfermedad metastásica con el objetivo de lograr una resección completa permitiendo una adecuada función pulmonar residual y determinar el beneficio en la supervivencia de las pacientes.

4. - FUNDAMENTO TEÓRICO

Las metástasis pulmonares de una neoplasia primaria extrapulmonar son una manifestación de una enfermedad avanzada que se desarrolla en el 40% de los pacientes durante el curso de su enfermedad primaria, algunos pacientes no presentan otra evidencia de enfermedad. Recientemente con estudios reportados sobre metastasectomía pulmonar en estos pacientes se ha confirmado que la resección prolonga de manera substancial la supervivencia y curación en pacientes seleccionados. Basado en estas observaciones la resección de metástasis pulmonares aisladas ha sido un tratamiento ampliamente aceptado. (1)

ANTECEDENTES HISTÓRICOS

El primer caso de metastasectomía pulmonar fue reportado en 1882 Josef Weinlechner, cirujano pediatra accidentalmente descubrió y reseco dos nódulos metastásicos en el pulmón durante la resección de un sarcoma de la pared torácica con un resultado fatal en las primeras 24 horas después de la cirugía (5). En tiempos pasados la cirugía abierta de tórax era por sí misma una intervención con tasas altas de mortalidad, por ello el beneficio de la metastasectomía no fueron registrados. En las décadas siguientes existen pocos reportes de metastasectomía pulmonar en la literatura.

En 1927 Davis describe la primera metastasectomía pulmonar y no fue hasta 1947 cuando Alexander y Haigh describen la primera serie de pacientes y los primeros criterios de selección para pacientes con metástasis pulmonares sometidos a metastasectomía con intento curativo: Buen estado funcional, ausencia de metástasis extra pulmonares y un control del tumor primario (2). Desde entonces más de 400 publicaciones han confirmado la selección de estos criterios. Entre

1940 y 1980 la Mayo Clinic y MSK reportaron la experiencia más significativa tomada de la literatura donde se hace énfasis en el valor curativo de la cirugía en el tratamiento de la enfermedad metastásica pulmonar demostrando un importante beneficio en la supervivencia (3).

En 1990 Pastorino et al. Reporta el IRLM de 5206 pacientes con metástasis pulmonares de diversos tumores primarios sometidos a metastasectomía, el propósito de la metastasectomía fue potencialmente curativo demostrando un beneficio en la supervivencia después de una resección completa fue de 36% a 5 años, 26% a 10 años y 22% a 15 años, comparado con la resección incompleta la cual fue de 13% a 5 años y 7% a 10 años (4).

BIOLOGÍA DE LA DISEMINACIÓN TUMORAL

La biología de la diseminación tumoral es considerada un proceso complejo por la necesaria existencia de múltiples factores involucrados. La neoplasia maligna tiene que superar diferentes obstáculos para ser capaz de formar metástasis, incluyendo

neo vascularización, invasión, transporte, embolización, adhesión y proliferación, con un íntima relación entre las células neoplásicas y el huésped. Es teoría descrita por Stephen Paget cirujano inglés hace más de 100 años, el cual describió que ciertas enfermedades malignas sólo podía extenderse a ciertos órganos. Su teoría era basado en estudios de autopsias muestran que mama fatal cáncer preferentemente extendió hasta el hueso (6).

Otro aspecto importante en la diseminación tumoral es la comunicación estrecha de las células tumorales al torrente sanguíneo o al sistema linfático, la cual se da a partir del crecimiento tumoral de 1 – 2mm, ya que a partir de este tamaño y para

asegurar su crecimiento el tumor primario requiere de vasos sanguíneos adicionales. Este proceso es el primer paso desencadenante para la diseminación tumoral. Una vez ocurrido dicho proceso el crecimiento tumoral logra la invasión de la membrana basal, barrera tisular natural que una vez traspasada la invasión toma lugar. Mediante mecanismos aun no determinados la linfangiogénesis asociada al tumor promueve de manera activa la diseminación tumoral (7).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS.

La mayoría de los pacientes con metástasis pulmonares son asintomáticos. En su mayoría son diagnosticados de manera incidental durante la valoración inicial de la enfermedad primaria, o durante la vigilancia a través de estudios de imagen, principalmente por TC. Los síntomas como tos, dolor, disnea y hemoptisis se presenta en aquellos pacientes con compromiso a nivel del hilio pulmonar y de manera muy particular cuando las metástasis invaden el bronquio.

En raras ocasiones el neumotórax espontáneo es la forma inicial de presentación, esto debido a la enfermedad metastásica pulmonar periférica con invasión y ruptura de la pleura visceral (8).

SELECCIÓN DE PACIENTES Y CRITERIOS PARA LA RESECCIÓN.

La decisión de realizar una metastasectomía requiere una valoración multidisciplinaria, donde el principal objetivo es limitar la cirugía para aquellos pacientes donde el beneficio del procedimiento es claro en términos de prolongar la supervivencia, incrementar las tasas de curación, paliación de los síntomas, optimizar el tiempo ideal para la intervención quirúrgica y la preservar una adecuada función pulmonar después de la resección quirúrgica (9). Los factores más importantes que impactan en los resultados de las metastasectomía pulmonar

son la histología del tumor primario, el número y tamaño de las metástasis, el tiempo de presentación, extensión de la resección y el abordaje quirúrgico (10). Actualmente no existen guías publicadas por grupos expertos para la selección de pacientes sometidos a metastasectomía pulmonar. La elección del tratamiento quirúrgico en este escenario clínico se basa en los siguientes criterios: 1. Control del tumor primario, 2. Resección de todas las metástasis, lo cual debe ser valorado previamente a la cirugía con el apoyo de estudios de imagen, 3. Adecuada función pulmonar, 4. Ausencia de enfermedad extrapulmonar (11-12). Múltiples factores influyen de manera directa en la supervivencia después de la metastasectomía. La presencia de uno o más de uno de estos factores no representa una contraindicación absoluta para el procedimiento quirúrgico. Los factores pronósticos desfavorables incluyen: La incapacidad para lograr una resección completa de la enfermedad metastásica, un periodo libre de enfermedad corto entre el tratamiento del tumor primario y la aparición de la enfermedad pulmonar metastásica y la enfermedad ganglionar (13). En lo que respecta a la resección completa de la enfermedad metastásica esta se asocia a mayor beneficio en la supervivencia, como se menciona en algunas series de registros internacionales donde el porcentaje de supervivencia con resección completa versus la resección incompleta fue de 35 meses VS 15 meses y a 5 años las tasas de supervivencia fueron de 36 vs 13 % (14). En lo que respecta al número de lesiones existe una relación inversa entre el número de lesiones y la supervivencia, ya que el mayor número de lesiones pulmonares incrementa la probabilidad de una resección incompleta de la enfermedad. No existe un consenso en cuanto a la carga de enfermedad que representaría un obstáculo

para la resección. El punto más importante sigue siendo la capacidad de la resección completa de la enfermedad metastásica y no el número de metástasis per se aunque estén en relación directa. En algunas series de enfermedad metastásica pulmonar de origen renal la resección completa de la misma se logró en 80% de los pacientes con 3 o menos nódulos identificados previamente por imagen. En contraste con aquellos con más de 6 lesiones pulmonares donde la resección completa fue de un 20% (15).

EVALUACIÓN PREOPERATORIA.

La correcta selección de los pacientes es la clave para una resección quirúrgica exitosa de la enfermedad metastásica pulmonar. Existe un consenso donde la tomografía computada helicoidal de tórax es el estándar de oro en el diagnóstico preoperatorio, donde las tasas de falsos positivos son extremadamente bajas y detecta con mayor precisión de 20 – 25% más nódulos pulmonares de 2 – 3 mm en comparación con la TC convencional. La indicación es que el estudio tomográfico debe realizarse 4 semanas previas a la metastasectomía pulmonar. La detección mediante estos métodos de imagen de compromiso ganglionar mediastinal es indicación de biopsia mediante mediastinoscopía o US endobronquial que esta condición aun aunque técnicamente posible representa una condición que contraindica la resección (16). El papel del PET en la detección de metástasis pulmonares es limitado con baja sensibilidad para lesiones pequeñas y las tasas de detección son de 26% para metástasis de 5 mm. Sin embargo el PET/CT es una herramienta importante para la detección de enfermedad metastásica oculta lo cual contribuye en la selección de los pacientes sometidos a resección (17).

CIRUGÍA.

El principal objetivo de la resección con fines curativos de las metástasis pulmonares es la identificación y resección completa de las mismas preservando la mayor cantidad posible de tejido pulmonar sano. Esto depende de una adecuada valoración inicial de la extensión de la enfermedad seguido de un procedimiento quirúrgico que permita una exploración transoperatoria completa y la resección de toda la enfermedad identificada. La mayoría de los procedimientos quirúrgicos estándar son nombrados por la cantidad de tejido resecado y pueden ser realizados mediante cirugía abierta o de mínima invasión. Esta última se ha incrementado recientemente para la resección de metástasis pulmonares (18). La elección del tipo de procedimiento quirúrgico, ya sea abierto o de mínima invasión, depende de las características de la enfermedad metastásica como localización, número y tamaño. En general las metástasis pulmonares presentan una localización periférica dentro del parénquima pulmonar la resección en cuña por mínima invasión (VATS) es el procedimiento de elección para este tipo de lesiones siempre y cuando no sean mayores de 3 cm (19). La resección en cuña requiere de un margen quirúrgico de 1 cm, el cual es factible logra por la localización de las lesiones. Para lesiones de localización central y de mayor tamaño requieren de un resección mayor los procedimientos como la segmentectomía o lobectomía e incluso neumonectomía son necesarios mediante cirugía abierta para asegurar un margen negativo, para lo cual se debe valorar las condiciones del pacientes, la radicalidad del procedimiento y la experiencia del equipo quirúrgico (20).

Pacientes con una o más lesiones pulmonares metastásicos tienen mayor riesgo de desarrollar nuevas lesiones durante el seguimiento y después del tratamiento quirúrgico inicial, este tipo de lesiones se identifican en un 50% de estos pacientes y son debidas a el crecimiento subsecuente de lesiones no evidentes en la valoración inicial. Se considera que este tipo de lesiones pequeñas poseen un crecimiento más acelerado que aquellas lesiones de un tamaño mayor identificadas en la valoración inicial (21). El retraso de la metastasectomía pulmonar después de la valoración inicial y por un periodo no mayor de 3 meses permite que las metástasis ocultas puedan ser clínicamente evidentes.

Lo anterior demostrado en un estudio retrospectivo de 68 pacientes sometidos a metastasectomía pulmonar, donde se retrasó el procedimiento quirúrgico y en el análisis multivariado el único factor pronóstico significativo para supervivencia fue el intervalo más largo (más de tres meses) desde la detección de metástasis pulmonares a la resección (22). Sin embargo en una revisión Krüger et al. (2014) concluye que de acuerdo a los datos obtenidos en la bibliografía no es necesario adelantar el tiempo de la cirugía y por otro lado el retraso de la misma después de un intervalo de 3 meses después del diagnóstico no ofrece ningún beneficio. El momento de la metastasectomía dependerá de las condiciones generales del paciente como el estado funcional, consideraciones del equipo médico tratante, el beneficio de una terapia multimodal, las manifestaciones extra pulmonares de la enfermedad y el tipo de neoplasia primaria. El retraso de la cirugía estaría justificado en casos donde exista un riesgo alto de recurrencia temprana (23).

CIRUGÍA ABIERTA.

La resección de metástasis pulmonares por toracotomía permite una mejor exposición de la cavidad torácica, facilita la palpación bimanual del parénquima pulmonar, así como la resección de lesiones visibles y palpables. Las tasas de mortalidad varían y están se relacionan directamente con la cantidad de tejido pulmonar resecado con las tasas más altas reportadas para neumonectomía de 4 – 10% y menor de 1% para la resección en cuña. El tipo de abordaje pretende remover la menor cantidad posible de tejido pero que sea suficiente para asegurar al paciente la resección completa de la enfermedad, lo cual impacta en la reserva pulmonar residual para tolerar algún tipo de tratamiento subsecuente en caso de recurrencia. La resección en cuña es un tipo de procedimiento conservador y seguro para lesiones periféricas. La segmentectomía, lobectomía y neumonectomía son de utilidad en lesiones centrales (24).

El estándar de oro del abordaje abierto es la toracotomía anterior o posterior preservadora de musculo con el objetivo de reducir el trauma quirúrgico y asegurar un adecuada función residual.

A pesar de que procedimientos más extensos debe ser evitados, estos esta indicados en aquellos pacientes con lesiones bilaterales y comprenden esternotomía media, la toracotomía anterior bilateral o la toracotomía bilateral secuencial. Las lesiones metastásicas con extensión regional extrapulmonar que comprometen diafragma, pared torácica, mediastino o pericardio son potencialmente resecables en bloque asegurando márgenes quirúrgicos negativos. En este tipo de resecciones extensas el beneficio reportado en la supervivencia alcanza el 25% (25).

VATS (Cirugía toracoscópica asistida por video).

El papel de la cirugía de mínima invasión es motivo de discusión y controversia en la literatura para el tratamiento de la enfermedad pulmonar metastásica, sin embargo este tipo de procedimientos aseguran una adecuada exposición de la superficie pulmonar y ventajas potenciales para el pacientes, como menor trauma quirúrgico, menor dolor postoperatorio y menor estancia hospitalaria (26). Las limitantes en este tipo de manejo en comparación con el toracotomía en la pérdida de la palpación del parénquima pulmonar. A pesar de ellos las tasas de recurrencia para ambos procedimientos son similares 18 a 49 % para la VATS y 16 a 53% para la toracotomía. El otro obstáculo es la falta de accesibilidad a nódulos profundos en el parénquima pulmonar. La VATS es un procedimiento aplicado para casos seleccionados de lesiones pequeñas, periféricas y de fácil identificación (27).

No existen estudios aleatorizados que comparen los resultados de la resección entre toracotomía y toracoscopía. De los pocos estudios reportados con resultados favorables a favor de la resección toracoscópica aplicados en poblaciones con enfermedad limitada y sin diferencia significativa en supervivencia global y recurrencia comparado a la toracotomía (28).

ENFERMEDAD GANGLIONAR.

Como se ha probado que las metástasis pulmonares tienen un potencial propio para hacer metástasis la teoría de la “metástasis de la metástasis” es un escenario real. En todas las histología de los subtipos de metástasis pulmonares de ha descrito la diseminación vía linfática pulmonar.

La prevalencia enfermedad ganglionar metastásica es de 28% en procedimientos electivos y la presencia de esta representa un influencia negativa en la supervivencia de los pacientes con un SG de 38% a 3 años. El muestreo ganglionar durante la metastasectomía es controversial y en algunos reportes se documenta que la enfermedad ganglionar mediastinal representa una contraindicación para una metastasectomía con fines curativos. (29, 30, 31). En algunos centros de manera rutinaria evalúan la enfermedad ganglionar sospechosa por estudios de imagen. La toma de biopsia previa a la metastasectomía pulmonar permite una estadificación más completa y representa un factor predictivo en el pronóstico de estos pacientes, además de considerar otras estrategias no quirúrgicas para el tratamiento de estos pacientes (29). Dentro de este mismo concepto pero en diferente escenario, la resección exitosa de la enfermedad ganglionar metastásica cumple con el objetivo del procedimiento quirúrgico: Resección completa con márgenes negativos, con un impacto aún incierto en la supervivencia y positivo para la calidad de vida en aquellos pacientes con enfermedad ganglionar (32).

ENFERMEDAD RECURRENTE.

La recurrencia de la enfermedad pulmonar metastásica después de una metastasectomía no es un evento infrecuente. La tasa de recurrencia alcanza 50%. El papel de la resección repetida está bien definido y la recurrencia no es una contraindicación para una siguiente metastasectomía con impacto positivo en la supervivencia, reportándose en la literatura tasas SG de 48% y 28% a 5 y 10 años. (33). Es importante ante la presencia de una recurrencia metastásica considerada para una nueva resección el tipo de neoplasia, número y localización

de la enfermedad, periodo de tiempo entre la primera metastasectomía y la recurrencia y la presencia de enfermedad ganglionar (34,35).

En la larga serie reportada IRLM, se reportó que de los 5206 pacientes sometidos a metastasectomía pulmonar el 53% presento recurrencia pulmonar. Estos 1042 pacientes fueron sometidos a una nueva resección. La tasa de supervivencia reportada fue de 44 y 29 % a 5 y 10 años respectivamente en estos pacientes (36).

En contraste en algunas series la mediana de supervivencia en pacientes quienes presentaron recurrencia de la enfermedad metastásica no llevados a una nueva resección fue de 8 meses (37).

Con esto podemos concluir que las resecciones repetidas puede restablecer el control de la enfermedad en pacientes seleccionados. Aunque es importante resaltar que el permanente control de la enfermedad disminuye con las múltiples resecciones repetidas. El porcentaje de pacientes llevados a un control duradero de la enfermedad recurrente después de la segunda, tercera, cuarta y quinta resección fue de 27, 19, 8 y 0% respectivamente. Cuando el control local se pierde la tasa de supervivencia disminuye a pocos meses (35).

METASTASIS PULMONARES DE ORIGEN GINECOLÓGICO.

Como se ha mencionado a lo largo de la revisión las metástasis pulmonares representan una enfermedad avanzada sistémica y con pobre pronóstico.

Actualmente se acepta que el manejo quirúrgico de la enfermedad metastásica pulmonar prolonga la supervivencia y la curación de los pacientes. Lo cual no representa una excepción en la enfermedad metastásica pulmonar de origen ginecológico (38)

Cáncer de ovario.

Carcinoma de ovario es la principal causa de muerte por neoplasia de origen ginecológico, la mayoría de los casos se presenta en etapas avanzadas con una supervivencia a 5 años del 5 – 20 %. Los tumores epiteliales los cuales representan la mayoría de los casos tienen una diseminación transcelómica, la diseminación linfática ocurre solo en un 10% de los casos. La diseminación hematogena es menos común (39). La mayoría de los pacientes experimente con el tratamiento sistémico una mayor supervivencia, motivo por el cual la incidencia de las metástasis a distancia ha incrementado. Los factores significativos para el desarrollo de metástasis a distancia son, la etapa clínica, el grado histológico y la enfermedad ganglionar. Los principales sitio de la enfermedad metastásica son pulmón, hígado y SNC (40). Junto con la pleura, los pulmones son el sitio más frecuente de metástasis a distancia del carcinoma de ovario con una incidencia del 34 – 45% de los casos con un periodo de latencia del diagnóstico a la aparición de la enfermedad de 108 meses.

El derrame y los nódulos pulmonares son las dos formas más comunes de presentación. Las lesiones aisladas se asocian a una mayor tasa de supervivencia a 5 años.

La resección quirúrgica de estas lesiones es el único método para incrementar la supervivencia en estas pacientes (41, 42). Los factores pronósticos más importantes en pacientes sometidos a metastasectomía son el periodo libre de enfermedad antes de la aparición de las metástasis pulmonares, mayor tamaño de las lesiones, número de lesiones, la posibilidad de lograr márgenes quirúrgicos negativos y la enfermedad hilar o mediastinal (43). Los criterios de resección para

estos pacientes son los mismos aplicados para la resección de metástasis pulmonares sin especificación del sitio primario: Lesión resecable, valorado de manera preoperatoria y por estudios de imagen, ausencia de recurrencia a nivel pélvico, ausencia de enfermedad extrapulmonar y adecuada función pulmonar. El procedimiento de elección como se menciona anteriormente depende de la extensión y localización de la lesión (44). La supervivencia reportada a 5 años en estos pacientes sometidos a metastasectomía va de un 17 – 36% comparada con un 6% de aquellos no sometidos a resección. La morbilidad asociada a la resección es de 10 – 18%, con una mortalidad de 0 – 5%, lo cual depende de la extensión de la resección (45).

Cáncer cervicouterino

Aunque la diseminación del cáncer cervicouterino es predominantemente a través del sistema linfático, la diseminación hematológica ocurre en enfermedad voluminosa con extensión endometrial y con enfermedad ganglionar presente de acuerdo a la extensión. Los sitios más comunes de diseminación por vía hematológica son pulmón y tejido óseo. En una menor proporción SNC. (46). El 96% de los casos ocurren dentro de los primeros 2 años del diagnóstico inicial y está relacionado con la etapa clínica de la enfermedad: EC I 3-4%, EC II 5 -13%, EC III 21%, EC IV 57%. Las histologías más relacionadas a metástasis pulmonares es el adenocarcinoma, células pequeñas y el tipo indiferenciado. La forma de presentación más común es la de enfermedad múltiple o bilateral, el nódulo solitario ocurre únicamente en un 18% de los casos (47). Los factores pronósticos y la elección del manejo quirúrgico son los ya mencionados anteriormente durante la revisión.

En términos de supervivencia se reporta de 0 – 52% a 5 años, con una diferencia significativa de 36 meses de los pacientes sometidos a resección completa contra 8 meses de los pacientes no sometidos a resección o resección incompleta (48).

Cáncer de endometrio

El cáncer de endometrio presenta usualmente una diseminación linfática, la hematogena es poco común afectando predominantemente tejido óseo, pulmón e hígado. El pulmón representa el sitio más común de diseminación hematogena en 2.3 – 8.3% de los casos, la cual se relaciona a pacientes con extensión de la neoplasia primaria a tercio inferior de vagina y vasos ilíacos. Así como mayor edad de la paciente, extensión miometrial, tumor de alto grado y enfermedad ganglionar. La forma de presentación más frecuente en un 72% es bilateral en 20% únicamente como nódulos únicos (49). El periodo libre de recurrencia entra el diagnóstico primario y la evidencia de metástasis pulmonares se reporta de 27 – 45.5 meses, el 75% de las lesiones aparecen en los primeros 3 años. El periodo libre de enfermedad se considera el factor pronóstico más importante. En algunos casos se reporta la asociación de la recurrencia con elevación del Ca 125 solo en una tercera parte de los casos, aun sin ser un marcador determinante para la detección (50). Las tasas de supervivencia en este caso en particular con generalmente pobres, 20 – 25 % a 1 año y de 10% a 5 años. Los factores con mayor influencia en la supervivencia son el grado tumoral, número de lesiones, la enfermedad bilateral y el tipo de procedimiento (51).

5.- OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN

Objetivo General.

- Conocer la supervivencia de las pacientes con metástasis pulmonares de origen ginecológico sometidas a metastasectomía en el INCAN en el periodo comprendido del 1 de Enero de 2005 al 31 de Enero 2013

Objetivos Específicos.

- Identificar cuáles son las histologías más frecuentemente encontradas y cuáles de estas se relacionan con mayor frecuencia a las metástasis pulmonares.
- Conocer el grado de diferenciación histológica y su relación con la enfermedad metastásica pulmonar.
- Conocer el periodo libre de enfermedad y el método más usado para el diagnóstico de la recurrencia.
- Conocer cuál es la forma más frecuente de presentación de la enfermedad metastásica a nivel pulmonar.
- Conocer el tipo de abordaje quirúrgico inicial (abierto o de mínima invasión) y los factores pronósticos asociados a estos así como las complicaciones.
- Determinar si la histología del tumor primario es igual al reporte histológico de la metastasectomía pulmonar-
- Conocer cuántos pacientes presentaron recurrencia después de la metastasectomía inicial y cuantos fueron sometidos a re – metastasectomía.

6.- METODOLOGÍA.

Tipo de Estudio.

- Retrospectivo, descriptivo y observacional de cohorte

Universo.

- Pacientes del Instituto Nacional de Cancerología

Población de Estudio.

- Pacientes con diagnóstico de neoplasia de origen ginecológico y enfermedad pulmonar metastásica pulmonar sincrónica o metacrónica sometidos a metastasectomía en el periodo de tiempo de 7 años.

Criterios de inclusión.

- Pacientes con tumor maligno de origen ginecológico controlado o controlable
- Lesiones pulmonares susceptibles de resección completa
- Buen estado funcional (ECOG 0-2)
- Adecuada reserva cardiaca y pulmonar

Criterios de Exclusión

- Enfermedad metastásica pulmonar no susceptible de resección completa
- Enfermedad metastásica extrapulmonar
- Pobre estado funcional

Recolección de datos

- Se realizó una revisión tanto del expediente físico como de la plataforma informática del expediente electrónico de pacientes del Instituto Nacional de Cancerología con diagnóstico de neoplasia primaria de origen ginecológico

y enfermedad metastásica pulmonar sometidos a metastasectomía en el periodo comprendido de 1 de Enero de 2005 a 31 de Enero 2013.

- Se recolectaron y organizaron datos que incluyeron datos edad del paciente, histología, origen del tumor primario, etapa clínica inicial. Se incluyó el método de diagnóstico y tiempo de detección de la lesión metastásica, tiempo de presentación de enfermedad metastásica como sincrónica (menos de 6 meses) o metacrónica (más de 6 meses del diagnóstico primario). Tipo de procedimiento quirúrgico inicial los factores pronósticos asociados a estos así como las complicaciones. Se comparó la histología del tumor primario con el reporte final de la resección quirúrgica de las lesiones pulmonares. Se investigaron las recurrencias después de la metastasectomía inicial y cuantos fueron sometidos a re –metastasectomía.

Análisis Estadístico

Para fines descriptivos las variables continuas se agruparon en Medias con Desviación Estándar (DE) y Medianas con rangos; así mismo, las variables categóricas se agruparon como frecuencias, proporciones e intervalos de confianza (IC) de 95%. La prueba de chi-cuadrada de Pearson y la de razón de momios (OR) se emplearon para la comparación de variables nominales.

Las variables con significancia estadística en el análisis univariado ($p < 0.05$) se incluyeron en el análisis multivariado o regresión logística de Cox. El Periodo Libre de Enfermedad (PLE) y la Supervivencia Global (SG) se analizaron con el método de Kaplan-Meier y las comparaciones entre subgrupos se realizó mediante la prueba de log - rank . Todas las variables se dicotomizaron para el análisis de supervivencia. Se empleo el software IBM SPSS Statistics V 22.0.0.0 para Mac OS para el análisis de los datos.

7.- RESULTADOS

Se recolectaron datos de 60 pacientes con diagnóstico de neoplasia primaria de origen ginecológico y enfermedad pulmonar metastásica pulmonar sincrónica o metacrónica sometidos a metastasectomía en un periodo de 7 años. La edad promedio fue de 60.3 años, mínima de 27 años y máxima de 88 años, lo que se relaciona directamente con el origen de la neoplasia primaria. La media de edad fue de 73.5 años. El tiempo promedio del diagnóstico inicial del tumor primario y de la enfermedad metastásica pulmonar fue de 40 meses. El método de diagnóstico en el 100% de los pacientes fue la TC.

El sitio de la neoplasia primaria de origen ginecológico 65% corresponden a cáncer cervicouterino, 15% carcinoma de ovario, 10% cáncer de endometrio, 6.7% neoplasia trofoblástica gestacional y 3.3% sarcoma uterino.

Neoplasia primaria		
	N	%
Cervicouterino	39	65
Ovario	9	15
Endometrio	6	10
NTF	4	6.7
Sarcoma uterino	3	3.3
Total	60	100

*NTF: Neoplasia Trofoblástica Gestacional

El mayor número de pacientes correspondió de acuerdo a la localización primaria a cáncer cervicouterino donde las histologías más frecuentes para esta fueron Epidermoide (48.3%), adenocarcinoma (20%). Para ovario células de la granulosa (3.3%), seroso papilar (1.7%). El sarcoma uterino con un 11.7% y NTF con un 1.7%.

HISTOLOGÍA DE LA NEOPLASIA GINECOLÓGICA PRIMARIA

	N	%
Epidermoide cérvix	29	48.3
Adenocarcinoma cérvix	12	20
Adenoescamoso cérvix	2	3.3
Adenocarcinoma de células claras	1	1.7
Seroso papilar ovario	1	1.7
Coriocarcinoma ovario	2	3.3
Células de la granulosa ovario	2	3.3
Adenocarcinoma endometriode	1	1.7
Sarcoma uterino	7	11.7
ETG	1	1.7
Total	60	100

Tabla 2. Distribución de casos de acuerdo a la histología del sitio primario

La lesión primaria se catalogó como de alto grado en 49 pacientes (81.7%), de bajo grado en 9 (15%) y en 1 caso (1.7%) se reportó como indeterminado. Tabla 3.

GRADO HISTOLÓGICO

	N	%
Alto grado	49	81.7
Bajo grado	9	15
Indeterminado	1	1.7
Total	60	100

Tabla 3. Grado histológico

En cuanto a la distribución de los nódulos pulmonares fue unilateral en 48 casos (80%) y bilateral en 12 casos (20%) Tabla 4. La media de nódulos por paciente fue de 1.6 (rango 1- 11) En 20 casos (33.3%) el diagnóstico de los nódulos pulmonares fue al mismo tiempo del diagnóstico del tumor primario (metástasis sincrónicas) y en 40 casos (66.7%) la presentación fue después de 6 meses del diagnóstico del tumor primario (metástasis meta-crónicas).

DISTRIBUCIÓN DE LA ENFERMEDAD METASTÁSICA PULMONAR

	N	%
Unilateral	48	80
Bilateral	12	20
Total	60	100

Tabla 4. Distribución de la enfermedad metastásica pulmonar

El abordaje quirúrgico el 81% correspondió a toracotomía y el 16 % a cirugía de mínima invasión. En la mayoría el abordaje fue unilateral, 57 pacientes (96.7%), y solo en 2 casos (3.3%) se realizó un abordaje bilateral simultáneo.

La extensión de la resección correspondió a resección de cuña para 44 pacientes (73.4 %), lobectomía 13 pacientes (21.7%) y neumonectomía 1 (1.7%) Tabla 5.

EXTENSIÓN DE LA RESECCIÓN

	N	%
Resección en cuña	44	73.4
Lobectomía	13	21.7
Neumonectomía	1	1.7
Total	60	100

Tabla 5. Distribución de acuerdo a la extensión de la resección pulmonar

El tiempo quirúrgico promedio fue de 149 minutos (rango de 45 – 360). La media de sangrado fue de 182 ml (rango de 10 – 900). Solo en 2 casos (3.4%) se requirió de transfusión peri-operatoria, por otro lado, ninguno de los pacientes requirió de ingreso a cuidados intensivos.

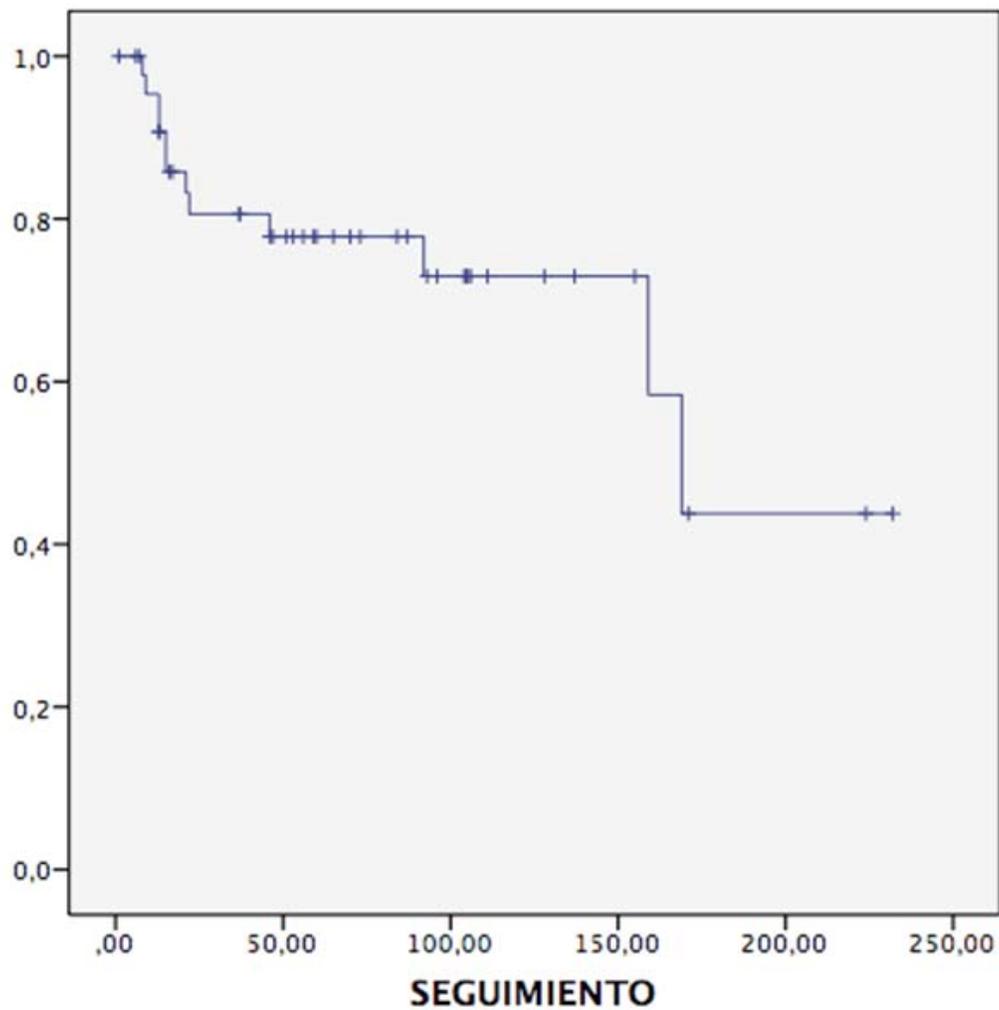
La media de estancia hospitalaria fue de 4.9 días (rango 1 – 19) Se reportaron complicaciones en los primeros 30 días de la cirugía en 3 casos (5%); solo 1 un paciente (1.7%) requirió de re-operación por hemotórax coagulado. No se reportaron muertes en los primeros 30 días posterior a la cirugía.

Del total de nódulos resecados, en 46 casos (76.7%) se documentaron metástasis, en 13 casos (21.7%) se trató de lesiones pulmonares benignas y en 1 caso (1.7%) se reportó un adenocarcinoma primario de pulmón.

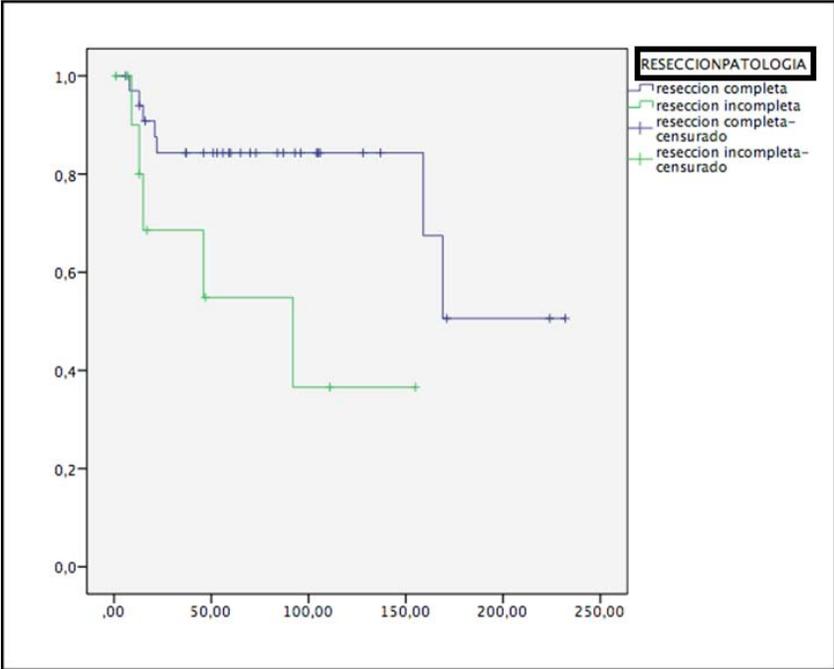
La resección completa (R0) de las lesiones pulmonares se logró en 50 pacientes (83.3%), mientras que en 10 pacientes (16.7 %) la resección se consideró incompleta (R1 y R2)

Se documentó una recurrencia 18 pacientes (30%). En 9 casos (50%) la recurrencia fue con metástasis fuera del pulmón y en 9 casos la recurrencia se limitó a los pulmones. De los casos con recurrencia solo a pulmón solo 5 casos (55.5%).

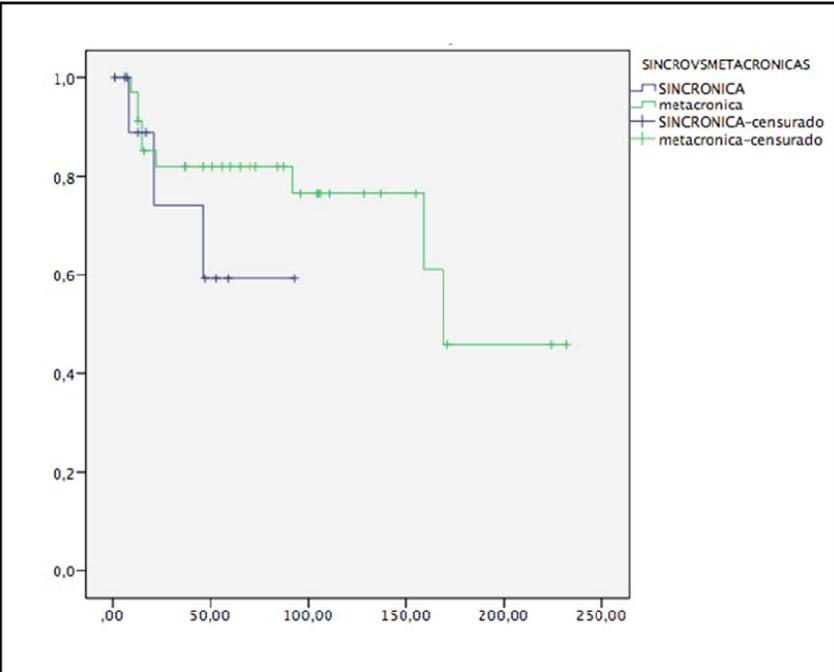
Supervivencia Gráficas.



SUPERVIVENCIA MEDIA 40 MESES (95% CI)



SUPERVIVENCIA EN R0 vs R1/R2 (p:001)



SUPERVIVENCIA METASTÁSIS SINCRÓNICAS VS METACRÓNICAS

8.- DISCUSIÓN

Las metástasis pulmonares de una neoplasia primaria extrapulmonar son una manifestación de una enfermedad avanzada que se desarrolla en el 40% de los pacientes durante el curso de su enfermedad primaria, algunos pacientes no presentan otra evidencia de enfermedad (1). El tratamiento quirúrgico de la enfermedad pulmonar metastásica ha demostrado ser el único tipo de tratamiento que incrementa la tasa de curación y prolonga la supervivencia en el 40% de los pacientes. Estos resultados son asegurados de acuerdo a la correcta selección de los pacientes, dentro de los criterios considerados como aceptables en las diferentes series que datan desde los años 50 y que se han enriquecido con del tiempo y nuevos estudios publicados, consideramos: Tumor primario controlado, Ausencia de enfermedad metastásica extrapulmonar, adecuado estado funcional, adecuado reserva cardiopulmonar y enfermedad metastásica factible técnicamente a resección quirúrgica basado en estudios de imagen preoperatorios (2,3).

Los factores pronósticos más importantes después de la metastasectomía los cuales no constituyen contraindicaciones para la misma son: Resección incompleta de la enfermedad, un periodo libre de enfermedad corto entre el tratamiento de la enfermedad primaria y la detección de la enfermedad metastásica, así como la enfermedad ganglionar (13).

En pacientes con enfermedad metastásica pulmonar de origen ginecológico los resultados reportados en diferentes series reportadas son alentadores. Una serie de 133 pacientes la supervivencia a 5 años en mujeres con carcinoma de células escamosas de cérvix, adenocarcinoma de cérvix y endometrial fue de 47, 40 y

76% respectivamente. En pacientes con ETG el manejo primario es la quimioterapia, sin embargo la resección quirúrgica de la enfermedad pulmonar metastásica incrementa la supervivencia en 36% cuando la respuesta a la quimioterapia limitada (52).

En lo que respecta al sitio primario de la neoplasia el cáncer cervicouterino la enfermedad metastásica se presenta hasta en un 96% de los casos en los primeros 2 años del diagnóstico y esta se relaciona directamente con la extensión de la enfermedad con tasas de 13, 21 y 57 % para las etapas clínicas II, III y IV respectivamente.

En nuestro estudio el cáncer cervicouterino se presentó en el 65% de los pacientes y la mayoría de los casos en EC II, III y IV. Lo que explica que la diseminación hematológica del cáncer cervicouterino responsable de la enfermedad metastásica a nivel pulmonar esta en relación directa la mayor extensión de la enfermedad (46) En lo que respecta al carcinoma de ovario solo en un 10% de los casos la diseminación hematológica siendo esta la menos común (40). En nuestro estudio la enfermedad metastásica pulmonar por carcinoma de ovario se presentó en 9 pacientes lo que represento el 15%, similar a lo reportado en la literatura. El cáncer de endometrio también comparte la característica de la diseminación hematológica poco frecuente la cual se reporta del 2 al 8 %. La forma de presentación más común es la bilateral con un pobre pronóstico en comparación con el cáncer cervicouterino y de ovario. En el presente estudio el porcentaje de metástasis pulmonares de cáncer primario de endometrio reportado fue del 13%, porcentaje mayor de lo reportado en la

literatura, donde el carcinoma de endometrio se encuentra por debajo del cáncer de ovario y cervicouterino.

En cuanto a lo reportado en la histología del tumor primario los dos tipos más frecuentes y de origen cervicouterino fue el carcinoma Epidermoide (48.3%) y el adenocarcinoma (20%), que comparado con lo reportado en la literatura el adenocarcinoma es la variante histológica del cáncer cervicouterino más relacionada a metástasis pulmonares, lo cual difiere de lo reportado en nuestro estudio (46, 47).

La histología con mayor frecuencia reportada en la literatura es el adenocarcinoma y relacionada a la enfermedad pulmonar. El grado de diferenciación histológico tiene relación directa con el riesgo incrementado de enfermedad metastásica, lo cual coincide con lo reportado en nuestro estudio donde el 81,7% de nuestros pacientes presentaron alto grado de diferenciación. De acuerdo a la forma de presentación de la enfermedad metastásica el origen del tumor primario es el factor más importante de esta relación. En nuestro estudio el 80 % de los pacientes presentaron enfermedad unilateral con origen primario de cáncer cervicouterino. Lo reportado en la literatura difiere de lo encontrado, ya que en el origen de una neoplasia cervicouterino de la enfermedad metastásica pulmonar el adenocarcinoma con enfermedad bilateral y múltiple, los nódulos unilaterales solo se reportan en 18% de los casos (479). Probablemente esto tenga relación con que en nuestro estudio el mayor número de pacientes que comporten el mismo origen del tumor primario corresponde a histología Epidermoide y con enfermedad metastásica unilateral. En neoplasia de bajo grado lo reportado en la literatura es del 10% lo cual no difiere al 15% reportado en

nuestro estudio. La presencia de enfermedad metacrónica comparada con la sincrónica muestra una tendencia hacia mejor supervivencia sin ser estadísticamente significativo. El abordaje quirúrgico de nuestro estudio corresponde a un 81% para toracotomía y el 16% para el abordaje de mínima invasión. La resección en cuña se realizó en un 73.4% de los pacientes seguido por la lobectomía en 21%. El principal objetivo de la resección con fines curativos de las metástasis pulmonares es la identificación y resección completa de las mismas, preservando la mayor cantidad posible de tejido pulmonar sano, independientemente del tipo de histología reportado, aún en lesiones benignas únicas, la mejor opción de manejo es el quirúrgico hasta tener un reporte patológico final (18). La elección del tipo de procedimiento quirúrgico ya sea de mínima invasión o abierto depende las características de la enfermedad como localización, número y tamaño. Las lesiones periféricas, menores de 3 cm son susceptibles de resección por abordajes de mínima invasión y en cuña. Mientras que las lesiones centrales y de mayor tamaño requieren de procedimientos mayores para su resección completa, segmentectomía, lobectomía e incluso neumonectomía (20). La toracotomía permite una mejor exposición de la cavidad torácica, facilita la palpación bimanual del parénquima pulmonar. Estas últimas representan las principales limitantes de la cirugía de mínima invasión. Sin embargo las tasas de morbilidad y mortalidad benefician al abordaje toracoscópico, sin encontrarse diferencia significativa en los dos tipos de abordaje para la recurrencia, 18 – 49% para la toracoscopía y 16 – 53% para la toracotomía. Lo cual en este estudio realizado no difiere de todo lo anterior reportado en la literatura (25, 26,27).

La recurrencia de la enfermedad metastásica después de una metastasectomía es un evento frecuente con tasas reportadas en la literatura de 50% (33). En nuestro estudio se presentó una tasa de 18%. El papel de la resección quirúrgica en esta etapa de la enfermedad no contraindica la misma y el impacto en la supervivencia alcanza tasas mayores del 40%.

Los principales factores determinantes en este beneficio dependen del tipo de neoplasia número y localización de la, periodo de tiempo entre la primera metastasectomía y la recurrencia y la presencia de enfermedad. (35, 36). En nuestro estudio a pesar de la baja tasa de recurrencia en 18 pacientes, el mayor número de estas 9 (15%) fue a distancia extrapulmonar lo cual representó un factor de pobre pronóstico. La re – metastasectomía solo se realizó en 5 pacientes logrando una resección completa solo en 2 pacientes. Lo cual representó nuevamente un factor de pobre pronóstico con lo anteriormente descrito.

9.- CONCLUSIONES.

La resección quirúrgica de la enfermedad pulmonar metastásica constituye el único tratamiento con mayor impacto en la supervivencia y curación de estos pacientes con enfermedad avanzada de origen ginecológico mientras que la resección completa representa el factor pronóstico más importante para la supervivencia y la calidad de vida.

La recurrencia de la enfermedad después de una metastasectomía no constituye una contraindicación para una siguiente metastasectomía manteniendo su impacto positivo en la supervivencia. Valdría la pena revisar en un futuro hasta qué punto se puede mantener este control local de la enfermedad con resecciones repetidas de la misma con un efecto negativo en el estado funcional y supervivencia de los pacientes.

10.- BIBLIOGRAFÍA.

1. Farrell J. Pulmonary metastases: pathological, clinical roentgenological study base don 78 at necropsy. Radiology. 1980; 24: 444-
2. Alexander J, Haigth C. Pulmonary resection for solitary metastasic sarcomas and carcinomas. Sur Gynecol Obstet 1947; 85: 129- 146
3. Thomford NR. The surgical treatment of metastasic tumors in the lungs. J Thorac Cardiovasc Surg 1965; 49: 357- 363.
4. Pastorino U, Buyse M, Friedel G, et al. Long term results of lung metastasectomy: prognostic analysis based on 5206 cases. J Thorac Cardiovasc Surg 1997; 113:37 – 49.
5. Weinlecher JW. Tumoren der Brustwand und deren Behandlung (Resektion der Rippen, Eroöffnung der Brusthoöhle, partielle Entfernung der Lunge). Wien Med Wochenschr 1882;32:589–91.
6. K. Hoetzenecker. Pulmonary metastesectomy. Eur Surg (2011): 43/5: 262-269
7. Zetter BR. Angiogenesis and tumor metastasis. Annu Rev Med 1998; 49:407-24
8. Srinivas S, Varadhachary G. Spontaneous pneumothorax in malignancy: a case report and review of the literature. Ann Oncol. 2000;11(7): 1987.
9. Van Raemdonck DV, Friedel G. The European Society of Thoracic Surgeons Lung Metastasectomy Project. J Thorac Oncol 2010;5:S127e9.
10. Erhunmwunsee L, D'Amico TA. Surgical management of pulmonary metastases. Ann Thorac Surg 2009;88:2052e60
11. Jaklitsch MT. Sequential thoracic metastasetomy plongs survival by reestablishing local control within the chest. J Thorac Cardiovasc Surg. 2001; 121(4):657
12. Kondo H. Surgical treatment for metastasic malignancies. Pulmonary metastasis: Indications and outcomes. Int J Clin Oncol 2005; 10(2):81
13. Quiros RM. Surgical treatment of metastasic disease to the lung. Semin Oncol 2008;35:134
14. Todd TR. The surgical treatment of pulmonary metastases. Chest 1997;112:287.
15. Murthy SC. Can we predict long – term survival after pulmonary metastasectomy for renal cell carcinoma. Ann Thorac Surg. 2005;79(3):996
16. Parsons AM. Helical computed tomography inaccuracy in the detection of pulmonary metastases: can it be improved?. Ann Thorac Surg. 2007; 84(6):1830
17. Reinhardt MJ. Imaging requirements in the practice of pulmonary metastasectomy. J Thorac Oncol 2010;5:s134 -9.
18. Migliore m- Thoracoscopic surgery, video – thoracoscopic surgery, or VATS: a confusion in definition. Ann Thorac Surg. 2000;69(6): 1990.
19. Rolle A, Koch R, Alpard SK, Zwischenberger JB. Lobe-sparing resection of multiple pulmonary metastases with a new 1318-nm Nd:YAG laser – first 100 patients. Ann Thorac Surg 2002;74:865–9.

20. Rolle A, Pereszlenyi A, Koch R, Richard M, Baier B. Is surgery for multiple lung metastases reasonable? A total of 328 consecutive patients with multiple-laser metastasectomies with a new 1318-nm Nd:YAG laser. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006; 131:1236–42.
21. Chojniak R. Pulmonary metastases tumor doubling time: assessment by computed tomography. *An J Clin Oncol.* 2003;26(4):374.
22. Maniwa Y. The interval for reevaluation of foci is necessary prior to pulmonary metastasectomy. *Chest* 2008;134:76004.
23. Krüger M. Optimal timing of pulmonary metastasectomy. Is delayed operation beneficial or counterproductive?. *EJSO* 2014.
24. Pastorino U. Long term results of lung metastasectomy: prognostic analyses on 5206 cases. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1997;113(1):37.
25. Putman JB. Extended resection of pulmonary metastases: is the risk justified? *Ann Thorac Surg* 1993;55(6):1440.
26. Corona JF. Lung metastasectomy: Long term outcomes in an 18 year cohort from a single center. *Sur Onc.* 2012; 237-244.
27. Landreneau RJ. Therapeutic video assisted thoracic surgery in the treatment of pulmonary metastases: results of a prospective trial. *Ann Thorac Surg* 2000;18:671-6
28. Nakajima J. Thoracoscopic surgery and conventional open thoracotomy in metastatic lung cancer. *Sur Endosc* 2001;15:849.
29. Lotoehe F. Value of systematic mediastinal lymph node dissection during pulmonary metastasectomy. *Ann Thorac Surg* 2001;72:225.
30. Welter S. Prognostic impact of lymph node involvement in pulmonary metastases from colorectal cancer. *Eur J Cardiothorac Surg* 2007;31:167
31. Veronesi G. Prognostic role of lymph node involvement in lung metastasectomy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007;32:351
32. Pfannschmidt J. Nodal involvement at the time of pulmonary metastasectomy: experiences in 245 patients. *Ann Thorac Surg* 2006;81:448.
33. Jaklitsh MT. Sequential thoracic metastasectomy prolongs survival by reestablishing local control within the chest. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001;121:657-67.
34. Robert JH. Factors influencing long term survival after lung metastasectomy. *Ann Thorac surg* 1997;63:777
35. Kandioler D. Long term results after repeated surgical removal of pulmonary metastases. *Ann Thorac Surg* 1998; 65:909.
36. Friedel G. Long term results of lung metastasectomy: prognostic analyses on 5206 cases. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1997;113(1):37
37. Mery MC. Sequential thoracic metastasectomy plongs survival by reestablishing local control within the chest. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2001; 121(4):657
38. Sporn MB: The war on cancer: A review. *Ann N Y Acad Sci* 1997;833:137-46
39. Ozols tube RF. Ovarian cancer fallopian tube carcinoma, and peritoneal carcinoma. *Cáncer principles and practice oncology.* 2001,1597-632.

40. Cornio.G. Distant metastases in ovarian carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 2003; 13:125-9
41. Kerr VE. Pulmonary metastases in ovarian cancer. Analysis of 357 patients. *Cancer* 1985;56:1209 -13.
42. Abecasis N. Surgical treatment of lung metastases prognostic factors for longer term survival. *J Surg Oncol* 1999;71:193-8
43. Spaggiari L. Extended resections for bronchogenic carcinoma invading the superior vena cava system. *Ann Thorac Surg* 2000;69:233-6.
44. McCornack PM. Role of video assisted thoracic surgery in the treatment of pulmonary metastases: results of a prospective trial. *Ann Thorac Surg* 1999;62:213-7
45. Davidson RS. The surgical management of pulmonary metastasis: current concepts. *Surg Oncol.* 2001;10:35-42.
46. Sood A. Epithelial ovarian carcinoma metastatic to the central nervous system: a report on two cases with review of literature. *Gynecol Oncol* 1996;62:113-8
47. Imachi M. Pulmonary metastasis from carcinoma of the uterine cervix. *Gynecol Oncol* 1989;33:189-92-
48. Aderson TM. Pulmonary resection in metastatic uterine and cervical malignancies. *Gynecol Oncol* 2001;83:472-6
49. Bouros D. Patterns of pulmonary metastasis from uterine cancer. *Oncology* 1996;78:441-7
50. Otsuka I. Pulmonary metastasis from endometrial carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 2002;12:208-13
51. Levenback C. Resection of pulmonary metastases from uterine sarcomas. *Gynecol Oncol* 1992;45:202-5.
52. Anraku M. Pulmonary metastases from uterine malignancies: results of surgical resection in 133 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004;127:1107.