

Carta científica

Metástasis pulmonares de origen colorrectal: supervivencia y factores de progresión tras la resección



Lung Metastases of Colorectal Cancer: Survival and Prognostic Factors after Resection

Estimado Editor:

Aproximadamente un 2-7% de los pacientes con cáncer colorrectal (CCR) presentarán metástasis pulmonares (MP) como única localización, mientras que otro 10% presentarán además metástasis hepáticas (MH)¹.

La resección pulmonar (RP) constituye la mejor opción terapéutica y ofrece supervivencias estimadas a 5 años del 46,1%². Sin embargo, pocos pacientes son candidatos debido a la extensión de la enfermedad o a la recurrencia tras la resección del tumor primario.

Con objeto de determinar la supervivencia y los factores de progresión tras la resección, se realizó un estudio retrospectivo sobre una serie prospectiva y unicéntrica de los pacientes que fueron intervenidos de RP por MP de CCR entre enero de 2013 y diciembre de 2014, con seguimiento hasta septiembre de 2020. Se excluyeron los casos sometidos a re-RP por metástasis. El proyecto fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica de Euskadi.

Las variables cuantitativas fueron descritas usando la mediana y el rango o la media y su desviación estándar, mientras que las variables cualitativas se describieron como porcentajes. Se empleó el t-test para las variables continuas que seguían una distribución normal y el test U de Mann-Whitney para las que no seguían una distribución normal. Para las variables categóricas se usó el test de Ji-cuadrado.

Se consideraron MP metacrónicas las diagnosticadas transcurridos ≥ 6 meses desde la intervención del CCR. Se definieron: 1) intervalo libre de enfermedad desde la intervención del CCR o las MH hasta la intervención de las MP; 2) supervivencia libre de progresión desde la intervención de las MP hasta la fecha de recurrencia; 3) supervivencia global desde la intervención de las MP hasta el exitus o último seguimiento. Los pacientes fueron censurados si fallecieron por causas diferentes o si continuaban vivos al final del seguimiento.

La supervivencia fue estimada empleando el método de Kaplan-Meier. Para tratar de identificar las variables que influyeron en la progresión y el exitus se realizó un análisis bivariable mediante el test de Log-Rank. Se consideró estadísticamente significativo el valor $p < 0,05$. Las variables que fueron significativas en el análisis bivariable se incluyeron en un análisis multivariante. Se utilizó el software estadístico R, versión 4.0.1 (A language and environment for statistical computing; R Foundation for Statistical Computing, Viena, Austria).

Durante el periodo de estudio se intervinieron 94 pacientes por probables MP. En 36 la indicación fue por sospecha de origen colorrectal (38,3%). Se excluyeron 2 casos por resultado patológico de neoplasia pulmonar primaria, y otros 2 por contar con RP previa por metástasis de CCR.

Un total de 32 sujetos fueron incluidos en el estudio. Los aspectos demográficos y las características del CCR, las MH y las MP se muestran en la [tabla 1](#).

La distribución del CCR fue de 20 tumores en colon (62,5%) y 12 en recto (37,5%). Diecinueve pacientes recibieron adyuvancia postoperatoria (59,4%).

Presentaron MH susceptibles de tratamiento quirúrgico o ablativo 6 pacientes (18,8%), 5 de ellos antes de la aparición de las MP. Se indicó radiofrecuencia en un caso, microondas en otro, y resección en los otros 4. Todos salvo uno recibieron quimioterapia posterior.

La curva de incidencia acumulada de las MP se muestra en la [figura 1A](#). El intervalo libre de enfermedad promedio fue de 25 meses, y la mayoría de los pacientes presentaron MP metacrónicas ($n=29$, 90,6%). La media de lesiones diagnosticadas en el estudio preoperatorio fue de $1,4 \pm 0,7$, presentando 22 pacientes MP única (68,8%). Contaron con hallazgo intraoperatorio de más MP 5 pacientes (15,6%), reseándose un promedio de 2 lesiones (rango 1-14). Doce casos tuvieron localización bilobar (37,5%), de los cuales en 5 fue bipulmonar (15,6%). En total se researon 64 MP mediante 36 RP atípicas, una de ellas por cirugía toracoscópica videoasistida, y una RP anatómica del segmento VI izquierdo. Todas fueron R0. Veinticuatro pacientes recibieron tratamiento adyuvante posterior (75%).

Tras una mediana de seguimiento de 72 meses, se observó progresión en 17 pacientes (53,1%). La mediana de tiempo hasta la recurrencia fue de 44,9 meses, y la supervivencia libre de progresión fue de 78,1, 62,5 y 46,9% a uno, 2 y 5 años, respectivamente ([fig. 1B](#)). Recibieron tratamientos con intención curativa 12 de ellos (70,6%, relativo), 3 mediante re-RP.

Hasta el final del seguimiento fallecieron 18 pacientes (56,3%), 3 de ellos sin evidencia de enfermedad. La supervivencia global a uno, 2 y 5 años fue del 93,8, 90,6 y 59,4%, respectivamente ([fig. 1C](#)).

El análisis bivariable sobre la progresión mostró significación estadística para las variables MH no única o no reseada (HR 3,99 [1,31-12,2], $p=0,015$), número radiológico de MP > 1 (HR 4,01 [1,51-10,6], $p < 0,005$), número de MP reseadas > 1 (HR 3,59 [1,31-9,81], $p=0,013$), bilateralidad (HR 4,39 [1,47-13,1], $p=0,008$) y bilobularidad de las MP (HR 4,06 [1,52-10,2], $p=0,005$) ([tabla 1](#)). Las variables que mostraron significación estadística sobre el exitus fueron la presencia de MH (HR 2,94 [1,02-8,47], $p=0,046$), las MP sincrónicas (HR 5,68 [1,50-21,5], $p=0,010$) y las MP bipulmonares (HR 3,83 [1,21-12,2], $p=0,023$).

La [figura 2](#) muestra las curvas de recurrencia y supervivencia de los pacientes según los factores que tuvieron mayor influencia en el

Tabla 1
Análisis bivariante de los factores de progresión estudiados

	Todos (n=32)	Progresión No (n=15)	Progresión Sí (n=17)	HR [IC 95%]	p. ratio <0,05	p. global <0,05	Incluidos n
Demografía^a							
Edad, media (DE)	65,4 (6,9)	67,4 (7,4)	63,7 (6,0)	0,96 [0,89-1,03]	0,226	0,226	32
Sexo, n (%)						0,467	32
Hombre	22 (68,8)	11 (73,3)	11 (64,7)	Ref.			
Mujer	10 (31,2)	4 (26,7)	6 (35,3)	1,45 [0,53-3,92]	0,467		
ASA, n (%)				0,35 [0,11-1,16]	0,086	0,086	32
I/II	21 (65,6)	7 (46,7)	14 (82,4)				
III/IV	11 (34,4)	8 (53,3)	3 (17,6)				
Características CCR							
Neoadyuvancia: sí/no, n (%)	2 (6,3)	1 (6,7)	1 (5,9)	0,86 [0,11-6,49]	0,882	0,884	32
Localización: recto/colon, n (%)	12 (37,5)	5 (33,3)	7 (41,2)	1,18 [0,45-3,11]	0,736	0,729	32
CEA prerresección, media (DE)	3,9 (6,2)	4,8 (5,6)	3,3 (6,6)	0,96 [0,87-1,06]	0,409	0,409	29
Estadio al diagnóstico, n (%)					0,724	0,648	32
I	4 (12,5)	2 (13,3)	2 (11,8)	Ref.	Ref.		
II	9 (28,1)	5 (33,3)	4 (23,5)	1,05 [0,19-5,74]	0,956		
III	14 (43,8)	7 (46,7)	7 (41,2)	1,03 [0,21-4,99]	0,967		
IV	5 (15,6)	1 (6,7)	4 (23,5)	2,00 [0,36-11,1]	0,429		
Adyuvancia: sí/no, n (%)	19 (59,4)	9 (60,0)	10 (58,8)	1,06 [0,40-2,78]	0,913	0,912	32
Características MH							
Presencia MH, n (%)	6 (18,8)	1 (6,7)	5 (29,4)	2,47 [0,85-7,18]	0,096	0,087	32
Número MH, media (DE)	2,1 (1,3)	1,00 (.)	2,4 (1,3)	2,14 [0,80-5,74]	0,129,	0,129	6
MH no única + no reseçada, n (%)	5 (15,6)	0 (0,0)	5 (29,4)	3,99 [1,31-12,2]	0,015	0,009	32
Características MP							
Presentación						0,717	32
Metacrónicas	29 (90,6)	14 (93,3)	15 (88,2)	Ref.	Ref.		
Sincrónicas	3 (9,4)	1 (6,7)	2 (11,8)	1,33 [0,30-5,83]	0,708		
N.º radiológico MP, n (%)						0,003	
1	22 (68,8)	14 (93,3)	8 (47,1)	Ref.	Ref.		
>1	10 (31,2)	1 (6,7)	9 (52,9)	4,01 [1,51-10,6]	0,005		
CEA pretoracotomía, media (DE)	4,5 (8,6)	7,2 (12,3)	2,5 (2,9)	0,96 [0,87-1,05]	0,393	0,393	32
Hallazgo intraoperatorio + MP, n (%)	5 (15,6)	1 (6,7)	4 (23,5)	1,77 [0,57-5,45]	0,321	0,311	32
N.º MP reseçadas						0,008	32
1	18 (56,2)	12 (80,0)	6 (35,3)	Ref.	Ref.		
>1	14 (43,8)	3 (20,0)	11 (64,7)	3,59 [1,31-9,81]	0,013		
Tamaño (cm), media (DE)							
<1	15,0 (9,2)	17,6 (12,0)	12,7 (4,9)	0,95 [0,87-1,03]	0,183	0,183	32
1- <2	8,9 (5,3)	9,7 (6,4)	8,7 (5,3)	1,01 [0,89-1,14]	0,907	0,907	13
2- <3	7,5 (3,3)	-	7,5 (3,3)	1,06 [0,76-1,48]	0,743	0,743	6
>3	6,3 (0,6)	-	6,3 (0,6)	0,00 [0,00-]	0,999	0,999	3
Bilobares, n (%)	12 (37,5)	2 (13,3)	10 (58,8)	4,06 [1,52-10,8]	0,005	0,003	32
Bipulmonares, n (%)	5 (15,6)	0 (0,0)	5 (29,4)	4,39 [1,47-13,1]	0,008	0,004	32
Adyuvancia: sí/no, n (%)	24 (75,0)	12 (80,0)	12 (70,6)	0,61 [0,21-1,75]	0,360	0,351	32
Exitus, n (%)	18 (56,2)	3 (20,0)	15 (88,2)	10,9 [2,44-48,6]	0,002	<0,001	32

ASA: American Society of Anesthesiologists; CCR: cáncer colorrectal; CEA: antígeno carcinoembrionario; DE: desviación estándar; MH: metástasis hepáticas; MP: metástasis pulmonares; VATS: cirugía toracoscópica videoasistida; IC: intervalo de confianza.

^a En el momento de la resección de las metástasis pulmonares. El resalte en negrita indica los valores p < 0,05.

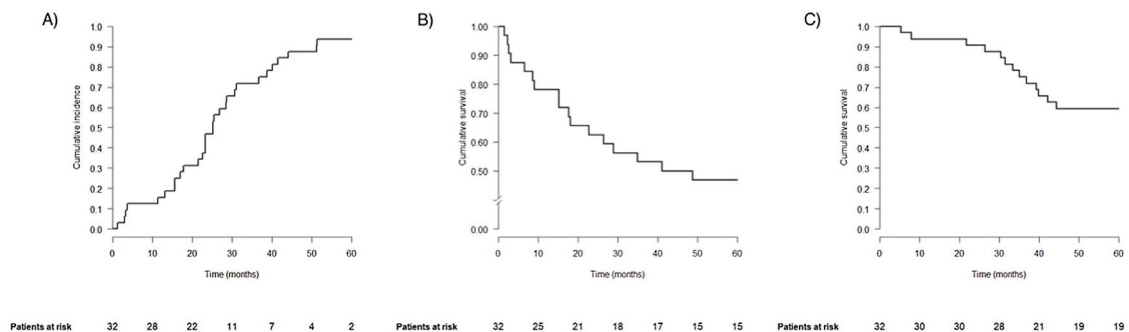


Figura 1. A) Curva de incidencia acumulada. B) Supervivencia libre de progresión. C) Supervivencia global.

pronóstico. Ninguna variable mostró significación estadística en el análisis multivariante, probablemente por el tamaño de la cohorte.

A diferencia de las MH, las MP no cuentan con unos factores pronósticos claramente definidos. Entre los más estudiados destacan el número de MP ≥ 3, la bilateralidad, la bilobularidad, el

CEA pretoracotomía y la resección metastásica extrapulmonar^{3,4}. A este respecto, la indicación de resección secuencial de las MH y las MP debería limitarse a un máximo de 2-3 factores de riesgo, lo cual ofrecería supervivencias estimadas a 5 años del 77 vs. 27%, respectivamente⁵.

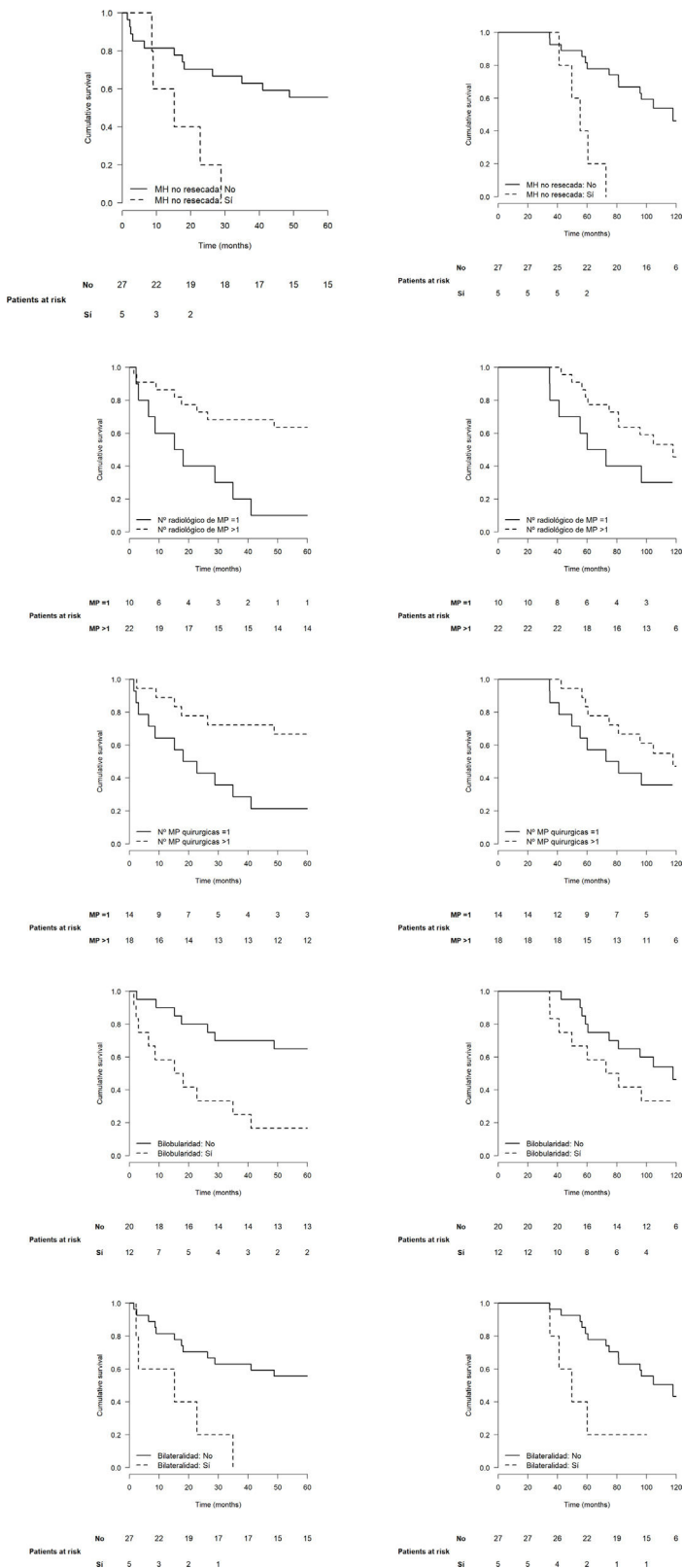


Figura 2. Supervivencia libre de progresión (izquierda) y supervivencia global (derecha) según los factores que más influyeron en el pronóstico.

Las RP sublobares («metastastomías») presentan una baja morbimortalidad⁶. Se consideran suficientes desde el punto de vista oncológico y de elección si su realización es técnicamente factible^{7,8}. Por otra parte, en pacientes con valores de CEA normales y recidiva localizada tras la RP, la re-RP puede ofrecer supervivencias similares a 5 años⁹. De igual manera, la RP mediante cirugía toracoscópica videoasistida parece eficaz en ausencia de factores de riesgo¹⁰. Actualmente, la mayoría de las RP practicadas en nuestro centro son cirugías toracoscópicas videoasistidas.

En nuestra experiencia, una correcta selección de los pacientes sometidos a RP por metástasis colorrectales, en combinación con las terapias adyuvantes y de rescate, ofreció una elevada supervivencia tanto global como libre de enfermedad. Son necesarios ensayos prospectivos, aleatorizados y controlados para obtener mayores niveles de evidencia.

Agradecimientos

A Silvia Pérez Fernández, Bioestadística-Coordinación Científica en el Instituto de Investigación Sanitaria BioCruces-Bizkaia.

A Sheila Fernández Gil, Data Manager-Soporte de la Ejecución de la Investigación Clínica en el Instituto de Investigación Sanitaria BioCruces-Bizkaia.

Anexo. Material adicional

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en [doi:10.1016/j.opresp.2021.100128](https://doi.org/10.1016/j.opresp.2021.100128).

Bibliografía

- Johnston FM, Kneuert PJ, Pawlik TM. Resection of non-hepatic colorectal cancer metastasis. *J Gastrointest Oncol.* 2012;3:59–68, <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2078-6891.2012.007>.
- Embun R, Rivas de Andrés JJ, Call S, de Olaiz Navarro B, Freixinet JL, Bolufer S, et al. Causal model of survival after pulmonary metastasectomy of colorectal cancer: A nationwide prospective registry. *Ann Thorac Surg.* 2016;101:1883–90, <http://dx.doi.org/10.1016/j.athoracsur.2015.12.017>.
- Hwang MR, Park JW, Kim DY, Chang HJ, Kim SY, Choi HS, et al. Early intrapulmonary recurrence after pulmonary metastasectomy related to colorectal cancer. *Ann Thorac Surg.* 2010;90:398–404, <http://dx.doi.org/10.1016/j.athoracsur.2010.04.058>.
- Blackmon SH, Stephens EH, Correa AM, Hofstetter W, Kim MP, Mehran RJ, et al. Predictors of recurrent pulmonary metastases and survival after pulmonary metastasectomy for colorectal cancer. *Ann Thorac Surg.* 2012;94:1802–9, <http://dx.doi.org/10.1016/j.clcc.2017.06.006>.
- Rajakannu M, Magdeleinat P, Vibert E, Ciaccio O, Pittau G, Innominato P, et al. Is cure possible after sequential resection of hepatic and pulmonary metastases of colorectal cancer? *Clin Colorectal Cancer.* 2018;17:41–9.
- Rodríguez-Fuster A, Belda-Sanchis J, Aguiló R, Embun R, Mojal S, Call S, et al. Morbidity and mortality in a large series of surgical patients with pulmonary metastases of colorectal carcinoma: A prospective multicentre Spanish study (GECMP-CCR-SEPAR). *Eur J Cardiothorac Surg.* 2014;45:671–6, <http://dx.doi.org/10.1093/ejcts/ezt459>.
- Li J, Yuan Y, Yang F, Wang Y, Zhu X, Wang Z, et al. Expert consensus on multidisciplinary therapy of colorectal cancer with lung metastases (2019 edition). *J Hematol Oncol.* 2019;12:16, <http://dx.doi.org/10.1186/s13045-019-0702-0>.
- Handy J, Bremmer R, Crocenzi T, Detterbeck F, Fernando H, Fidas P, et al. Expert consensus document on pulmonary metastasectomy. *Ann Thorac Surg.* 2019;107:631–49, <http://dx.doi.org/10.1016/j.athoracsur.2018.10.028>.
- Hachimaru A, Maeda R, Suda T, Takagi Y. Repeat pulmonary resection for recurrent lung metastases from colorectal cancer: An analysis of prognostic factors. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2016;22:826–30, <http://dx.doi.org/10.1093/icvts/ivv382>.
- Meng D, Fu L, Wang L, Dai Y, Lv W, Zhang J, et al. Video-assisted thoracoscopic surgery versus open thoracotomy in pulmonary metastasectomy: A meta-analysis of observational studies. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2016;22:200–6, <http://dx.doi.org/10.1093/icvts/ivv309>.

Arkaitz Perfecto^{a,*}, Mikel Gastaca^a, Mikel Prieto^a,
Jorge Cervera^b, Juan Carlos Rumbero^c,
Naia Uribe-Etxebarria^c, Odile Ojanguren^c,
José María García^b, Andrés Valdivieso^a
y Rafael Rojo^c

^a *Unidad de Cirugía Hepatobiliar, del Retroperitoneo y Trasplante
Hepático, Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo,
Hospital Universitario de Cruces, Instituto de Investigación Sanitaria
BioCruces-Bizkaia, Barakaldo, Bizkaia, España*

^b *Unidad de Coloproctología, Servicio de Cirugía General y del
Aparato Digestivo, Hospital Universitario de Cruces, Instituto de
Investigación Sanitaria BioCruces-Bizkaia, Barakaldo, Bizkaia, España*
^c *Servicio de Cirugía Torácica, Hospital Universitario de Cruces,
Instituto de Investigación Sanitaria BioCruces-Bizkaia, Barakaldo,
Bizkaia, España*

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: arkaitz.perfectovalero@osakidetza.eus
(A. Perfecto).