

Departamento de ciencias médicas y quirúrgicas

Universidad de Cantabria

TESIS DOCTORAL

Análisis de supervivencia tras  
metastasectomía pulmonar y hepática en  
el Carcinoma Colorrectal

*“Surveillance analysis after lung and liver  
metastasectomy in colorectal cancer”*

Laura Sánchez Moreno

-2015-



Manuel Gómez Fleitas, Catedrático de Cirugía y Juan Carlos Rodríguez Sanjuán, profesor asociado de la Universidad de Cantabria,

Certifican:

Que el trabajo titulado “Análisis de supervivencia tras metastasectomía pulmonar y hepática en el Carcinoma Colorrectal” que presenta Dña. Laura Sánchez Moreno, para optar al grado de Doctor en Medicina, ha sido realizado bajo nuestra dirección.

Para qué conste y surta los efectos oportunos, expedimos el presente certificado en Santander a 10 de julio de dos mil quince.

Fdo. M. Gómez Fleitas

Fdo. JC. Rodríguez Sanjuán

# AGRADECIMIENTOS

A mis directores de tesis, Dr. R. Sanjuán y Dr. G. Fleitas, por su apoyo, orientación y paciencia, no sólo durante la realización de esta tesis, sino desde mis primeros días de residente.

Al Dr. Antolín, por su colaboración en el proceso estadístico, sin el que este trabajo no hubiera sido posible.

A mis padres, porque sin su esfuerzo nunca hubiera llegado hasta aquí. Gracias por dárme todo y por el “*primero la obligación y luego la devoción*”. A mi hermana, por saber cuándo aparecer sin ser llamada. Al resto de mi familia, por todo su cariño aquí y allá.

A mis compañeros del Servicio de Cirugía Torácica (Sara, Carlos, Carbajo y Mons), por sus enseñanzas y su ayuda durante toda mi etapa profesional, por su aportación en convertirme en la cirujana que soy. Gracias por superar en muchos momentos los límites del compañerismo.

A mis amigos por sacarme una sonrisa cuando lo necesitaba y por soportar pacientemente el relato de mis avances y retrocesos. A Arantxa y Marisol, por demostrarme que es posible acabar la tesis antes de que ella acabe contigo. A Carmen, por su ayuda desinteresada en los detalles gráficos y el diseño. A Victoria, por aguantarme en la desesperación del tramo final.

A Johnn, Maribel y Alfonso, por la colaboración en la recogida de datos fuera de Valdecilla. Muchas gracias por el esfuerzo.

A tantas otras personas, demasiadas para nombrarlas a todas, que me han ayudado a lo largo de estos años, profesional y personalmente.

# ÍNDICE

Índice	5
Capítulo I: Introducción	8
I.1 Cáncer Colorrectal.	
I.1.1 Epidemiología.	9
I.1.2 Etiopatogenia.	9
I.1.3 Diagnóstico.	10
I.1.4 Estadificación.	11
I.1.5 Tratamiento.	12
a. Tratamiento quirúrgico.	
b. Quimioterapia.	
c. Radioterapia.	
I.1.6 Pronóstico.	14
I.2 Metástasis Hepáticas.	
I.2.1 Introducción.	15
I.2.2 Diagnóstico.	16
I.2.3 Estadificación.	17
I.2.4 Criterios de resecabilidad	18
I.2.5 Tratamiento.	19
a. Tratamiento quirúrgico.	
b. Quimioterapia.	
c. Métodos de destrucción local.	
I.2.6 Pronóstico.	25
I.3 Metástasis pulmonares.	
I.3.1 Introducción.	26
I.3.2 Diagnóstico.	26
I.3.3 Tratamiento.	27
I.3.4 Pronóstico.	28

Capitulo II: Hipótesis	30
Capitulo III: Objetivos.	32
Capitulo IV: Material y método.	34
Capitulo V: Resultados.	38
V.1 Global.	39
V.2 Grupo 1: Metástasis hepáticas.	40
V.3 Grupo 2: Metástasis pulmonares.	43
V.4 Grupo 3: Metástasis hepáticas y pulmonares.	45
V.5 Análisis de supervivencia.	48
V.5.1 Grupo 1: Metástasis hepáticas.	
V.5.2 Grupo 2: Metástasis pulmonares.	
V.5.3 Grupo 3: Metástasis hepáticas y pulmonares.	
V.5.4 Global.	
Capitulo VI: Discusión.	61
VI.1 Metástasis hepáticas.	62
VI.2 Metástasis pulmonares.	65
VI.3 Metástasis hepáticas y pulmonares.	67
Capitulo VII: Conclusiones.	69
Bibliografía.	71

# I.INTRODUCCIÓN



## **I.1 CANCER COLORRECTAL**

### *I.1.1 EPIDEMIOLOGIA*

El cáncer colorrectal (CCR) se encuentra entre las neoplasias malignas más frecuentes en los países industrializados, tratándose de la tercera neoplasia más común en los hombres, por detrás del cáncer de pulmón y el de próstata, y la segunda en el caso de las mujeres tras el cáncer de mama<sup>(1)</sup>. Se estima que, sólo en Estados Unidos, se diagnostican cada año más de 143.000 nuevos casos y que más de 51.000 pacientes fallecen por esta enfermedad<sup>(2)</sup>.

La incidencia y la mortalidad por cáncer colorrectal han ido disminuyendo progresivamente en Estados Unidos en los últimos quince años, con una reducción anual del 2-3%. Sin embargo, en la mayoría de países industrializados estas cifras han ido aumentando, diagnosticándose actualmente en nuestro país casi 28.000 nuevos casos al año<sup>(3,4)</sup>.

El riesgo de cáncer colorrectal aumenta con la edad, siendo más frecuente a partir de los 50 años. Es más común en los hombres que en las mujeres, y su incidencia varía de una raza a otra. Así, en Estados Unidos la mortalidad es más elevada entre los individuos de raza negra, seguidos de los de raza blanca, de los de origen latino y de los orientales, aunque es posible que estas diferencias se deban más a factores culturales y socioeconómicos que a factores genéticos<sup>(3)</sup>.

La mayoría de los cánceres colorrectales se localiza en el colon descendente, el sigma y el recto. Se consideran tumores rectales aquellos cuyo extremo distal esté localizado a menos de 12 cm del ano por endoscopia<sup>(5)</sup>.

### *I.1.2 ETIOPATOGENIA*

El cáncer colorrectal es el resultado de una combinación de factores ambientales y genéticos.

La dieta se ha involucrado en la etiopatogenia del CCR desde hace décadas. Sin embargo es difícil determinar con certeza cuáles son los componentes de la dieta que influyen en el desarrollo de cáncer colorrectal. Se han barajado como factores ambientales de riesgo la dieta rica en grasas insaturadas, la dieta rica en carne roja, la ingesta de alcohol y la obesidad. Por otro lado se consideran posibles factores protectores la dieta rica en fibra, en pescado y en calcio, así como la realización de ejercicio físico.

El 15% de los CCR presenta una relación familiar y el 5% se asocia a cáncer colorrectal hereditario. Los síndromes hereditarios de CCR más frecuentes son la poliposis adenomatosa familiar (PAF) y el Cáncer colorrectal hereditario no polipoideo (CCHNP) o síndrome de Lynch. Asimismo existe evidencia de la relación del CCR con alteraciones genéticas a nivel de los oncogenes (k-ras), genes supresores (APC, DCC, p53) y genes reparadores (MLH1, MSH2)<sup>(1)</sup>.

Los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal presentan un riesgo más elevado que la población general de desarrollar CCR. El riesgo aumenta en pacientes con afectación difusa del colon, diagnóstico de la enfermedad a una edad precoz y larga duración de la dolencia<sup>(6)</sup>.

### *1.1.3 DIAGNÓSTICO*

Ante la existencia de sintomatología clínica sugestiva de cáncer colorrectal, se debe indicar un estudio mediante colonoscopia o rectosigmoidoscopia asociados a toma de biopsia. Esta se trata de la técnica de elección, con una sensibilidad del 90-95% para detectar tumores y un índice de complicaciones del 0,1%, siendo la hemorragia y la perforación las complicaciones principales<sup>(1)</sup>.

El enema opaco, a pesar de su bajo coste y su menor tasa de complicaciones, implica radiación y no permite localizar lesiones de pequeño tamaño ni la toma de biopsias.

Las colonoscopias virtuales por TAC y RMN han demostrado ser una alternativa para detectar lesiones superiores a 5mm, permitiendo al mismo tiempo la evaluación simultánea de otros órganos intraabdominales <sup>(7)</sup>.

Se debe descartar la presencia de enfermedad a otros niveles, por lo que se debe solicitar un TAC toracoabdominal<sup>(8)</sup>.

La determinación de marcadores tumorales es útil no sólo como factor pronóstico preoperatorio, sino también como método diagnóstico precoz de recurrencia<sup>(9)</sup>. Los marcadores más empleados en el cáncer colorrectal son el antígeno carcinoembrionario (CEA) y el antígeno carbohidratado (CA 19-9).

En el caso de los tumores rectales, está indicada la realización de ecografía endorrectal para valorar preoperatoriamente el grado de penetración del tumor en la pared rectal, la afectación de la fascia rectal y la evaluación de los ganglios linfáticos regionales. Sin embargo esta técnica tiene limitaciones en tumores avanzados y estenosantes, por lo que en estos casos estaría indicada la resonancia magnética<sup>(10)</sup>.

#### 1.1.4 ESTADIFICACION

La estadificación preoperatoria incluye la evaluación clínica y los estudios de extensión. Las clasificaciones más empleadas son la de Dukes y el sistema TNM de la Unión Internacional Contra el Cáncer (UICC) (tabla 1).

**Tabla1.** *Estadificación de CCR basada en los sistemas TNM y Dukes*

Clasificación basada en el sistema TNM		Clasificación basada en el sistema de Dukes	
<i>Estadio</i>	<i>Definición</i>	<i>Estadio</i>	<i>Definición</i>
<b>0</b>	TisN0M0	.....	
<b>I</b>	T1N0M0 T2N0M0	<b>A</b>	Limitado a la pared colónica
<b>II</b>	T3N0M0 T4N0M0	<b>B</b>	Extensión a serosa o a la grasas mesentérica.
<b>III</b>	Cualquier T N1M0 Cualquier TN2M0	<b>C</b>	Metástasis a ganglios linfáticos
<b>IV</b>	Cualquier T, cualquier N, M1	<b>D</b>	Metástasis a distancia

### *1.1.5 TRATAMIENTO*

La resección quirúrgica es el único tratamiento curativo en el cáncer colorrectal localizado, además de ofrecer una opción de tratamiento curativo en aquellos pacientes con enfermedad metastásica limitada en hígado y/o pulmón. Por otro lado, en aquellos pacientes no candidatos a una resección curativa, la cirugía puede emplearse como un tratamiento paliativo para aliviar síntomas como la obstrucción intestinal o el sangrado producido por el tumor.

#### a) Tratamiento quirúrgico

El procedimiento quirúrgico de elección es la resección en bloque del tumor con márgenes de seguridad y la extirpación del territorio ganglionar correspondiente con la ligadura de los vasos en el origen<sup>(8)</sup>.

El tipo de intervención vendrá determinada por la localización del tumor, aunque puede variar en aquellos pacientes que requieren cirugía urgente, generalmente por obstrucción o perforación. Esta situación conlleva una morbilidad y mortalidad elevadas, con peor pronóstico a largo plazo y mayor aparición de metástasis<sup>(1)</sup>.

El tratamiento quirúrgico puede realizarse por cirugía abierta o por laparoscopia, ya que ambas tienen los mismos resultados oncológicos siempre que sean realizadas con los mismos criterios y por cirujanos con experiencia<sup>(11)</sup>. Las ventajas que ofrece esta última son una disminución de la morbilidad postoperatoria, de los requerimientos analgésicos en el postoperatorio inmediato y de la estancia hospitalaria<sup>(12)</sup>.

En los últimos años se ha aplicado la cirugía robótica a la patología colorrectal<sup>(13)</sup>, aunque por el momento no se han podido demostrar diferencias entre esta técnica quirúrgica y la técnica laparoscópica<sup>(14)</sup>. Parece que la cirugía robótica ofrece ventajas fundamentalmente en la patología rectal, donde la laparoscopia puede verse limitada debido al estrecho campo quirúrgico<sup>(15)</sup>.

## b) Quimioterapia

El objetivo del tratamiento quimioterápico adyuvante es mejorar los resultados del tratamiento quirúrgico y aumentar las posibilidades de curación. No existe evidencia de su utilidad en el cáncer de recto, sin embargo suele recomendarse su administración en aquellos pacientes intervenidos de carcinoma rectal estadio II/III<sup>(16)</sup>.

Debe iniciarse en cuanto el paciente esté médicamente recuperado de la cirugía. Hay estudios que demuestran que por cada 4 semanas que se retrasa el inicio del tratamiento quimioterápico, disminuye la supervivencia global en un 14%<sup>(17)</sup>.

Su aplicación vendrá determinada por el estadiaje<sup>(8)</sup>:

- En el estadio I no es necesario administrar tratamiento adyuvante.
- En el estadio II no existe consenso sobre los beneficios de la quimioterapia postoperatoria, por lo que puede optarse por administrarla o bien por hacer un seguimiento sin quimioterapia. Sin embargo deberá valorarse el tratamiento adyuvante en aquellos casos en estadio II en los que exista al menos un factor de mal pronóstico. Éstos incluyen: Tumor T4 (estadio IIB, IIC), histología poco diferenciada, oclusión o perforación tumoral, número de ganglios extirpados menor de 12, invasión linfática, vascular o perineural, así como afectación de los márgenes de resección. En estos casos se seguirán las mismas pautas de tratamiento recomendadas en el estadio III.
- En el estadio III se ha demostrado que la quimioterapia mejora la supervivencia, recomendándose al menos 6 meses de tratamiento<sup>(18)</sup>.

### c) Radioterapia

La administración de radioterapia adyuvante asociada a quimioterapia puede valorarse en aquellos pacientes con cáncer de colon con tumores T4 o con enfermedad recidivante<sup>(8)</sup>.

En los pacientes con cáncer de recto estadios II y III se recomienda un tratamiento multidisciplinar, asociando quimioterapia, radioterapia y cirugía con intención curativa, ya que parece reducir la tasa de recurrencia local. Hay que tener en cuenta que entre el 20 y el 50% de los pacientes intervenidos por cáncer rectal presentan una recaída, favorecida por su localización anatómica, que puede dificultar una resección tumoral con márgenes amplios.

En la actualidad, la quimiorradioterapia neoadyuvante se ha convertido en el tratamiento estándar de los pacientes con estadio II y III, ya que disminuye la recidiva local, aunque no tiene influencia sobre la supervivencia<sup>(19, 20)</sup>.

Se recomienda el uso de quimiorradioterapia postoperatoria en aquellos pacientes clasificados como estadio I antes de la intervención y que tras el análisis anatomopatológico de la pieza resecada son etiquetados de estadio II o III<sup>(16)</sup>.

#### *1.1.6 PRONOSTICO*

El pronóstico del cáncer de colon viene determinado fundamentalmente por el grado de penetración tumoral en la pared del colon y por la afectación de los ganglios linfáticos regionales. Otros factores pronósticos adversos son la oclusión o perforación intestinal, así como los valores preoperatorios de CEA elevados<sup>(1)</sup>.

Entre el 25-50% de pacientes sometidos a cirugía curativa por cáncer colorrectal va a sufrir una recurrencia tumoral, tanto en forma de recidiva local como de metástasis a distancia<sup>(21)</sup>. Las posibilidades de un nuevo tratamiento aumentan cuando se diagnostican en fase precoz y potencialmente curable, considerando que el 90% de las recurrencias tumorales se presentan durante los dos primeros años postoperatorios<sup>(1)</sup>.

Aunque el tratamiento del cáncer colorrectal metastático con quimioterapia ha experimentado un gran avance durante la última década, con el desarrollo de nuevos esquemas de tratamiento y la introducción de anticuerpos monoclonales (bevacizumab y cetuximab) los pacientes con carcinoma colorrectal metastático sin tratamiento tienen una media de supervivencia de 10 meses, siendo inferior al 5% a los 5 años<sup>(22)</sup>.

La mayoría de los pacientes con metástasis hepáticas que no recibe ningún tratamiento, muere a los 12 meses del diagnóstico, siendo la supervivencia a los 5 años de sólo el 0,9%<sup>(23)</sup>. Por otro lado, los pacientes con metástasis pulmonares no tratados tienen una supervivencia a 5 años menor del 5%<sup>(24)</sup>.

Los órganos donde con mayor frecuencia metastatiza el CCR son el hígado (33-60%) y el pulmón (22%). Aproximadamente, entre un 5 y un 10% de los pacientes con cáncer colorrectal, especialmente con localización en colon, desarrollarán tanto metástasis pulmonares como metástasis hepáticas, bien de forma sincrónica o metacrónica, siendo el hígado el órgano afectado de forma más precoz con mayor frecuencia. La mayor parte de las series coinciden en que el pronóstico es mejor en caso de metástasis metacrónicas, y tanto mejor cuanto mayor es el intervalo libre de enfermedad entre la afectación hepática y la pulmonar, con una supervivencia de 5 años del 30 al 45% en caso de resecciones completas<sup>(25)</sup>.

## **I.2 METASTASIS HEPATICAS**

### *1.2.1 INTRODUCCION*

En los años 60, Woodington y Waugh, cirujanos de la Clínica Mayo, publicaron los primeros resultados del tratamiento quirúrgico de las metástasis hepáticas<sup>(26)</sup>. Desde entonces se han producido importantes avances en el manejo de esta patología, principalmente por el desarrollo de nuevos agentes antineoplásicos y por los avances en la radiología intervencionista y en el tratamiento quirúrgico. Estos avances han permitido aumentar la tasa de reseabilidad y la supervivencia a 5 años<sup>(23)</sup>.

Se estima que un 14,5% de los pacientes con cáncer colorrectal presentan metástasis hepáticas en el momento del diagnóstico (metástasis sincrónicas), asociándose en el

23,2% de estos casos a otras metástasis a distancia. En aquellos pacientes sin metástasis hepáticas en el momento del tratamiento del tumor colorrectal primario, existe una probabilidad estimada de desarrollo de metástasis metacrónicas de 4,3% al año, 12% a los 3 años y 14,5% a los 5 años <sup>(27)</sup>.

A pesar de los avances en el tratamiento quimioterápico, la cirugía sigue siendo el tratamiento curativo de elección, superando también a otros tratamientos como la criocirugía o la ablación por radiofrecuencia <sup>(23)</sup>.

### *1.2.2 DIAGNOSTICO*

En la evaluación del paciente con metástasis hepáticas será necesario realizar un estudio dirigido a valorar la resecabilidad de las lesiones y descartar la existencia de patología a otros niveles.

Una adecuada evaluación debe incluir: exploración clínica, analítica hepática y determinación de antígeno carcinoembrionario (CEA). El estudio se completará con las siguientes exploraciones:

- a) **Colonoscopia** completa, si no se hubiera realizado en los 6 meses anteriores al diagnóstico de las metástasis, a fin de descartar la recidiva del tumor primario.
- b) **TAC**, con evaluación de tórax, abdomen y pelvis. Esto permitirá:
  - Determinar número, tamaño, localización y resecabilidad de las lesiones hepáticas.
  - Evaluar la existencia de adenopatías en hilio hepático.
  - Diagnosticar la presencia de enfermedad tumoral a otros niveles (abdominal, pélvica, pulmonar).
- c) La **RMN** es útil para la evaluación de la pelvis en los tumores rectales. Se considera que tiene un gran rendimiento para la evaluación de la afectación hepática<sup>(28)</sup>, sin embargo parece ser inferior a la TAC a la hora de evaluar la enfermedad extrahepática<sup>(29)</sup>.



- d) El **PET/TAC** parece tener una mayor sensibilidad y especificidad que la TAC para detectar metástasis hepáticas así como recidivas locales, con una sensibilidad mayor y una especificidad similar a la hora de detectar enfermedad a nivel extrahepático<sup>(30)</sup>. Por otro lado esta prueba permite cambiar la estrategia terapéutica en un 14% de los pacientes, al detectar enfermedad extrahepática que contraindique el tratamiento quirúrgico o que haga necesario realizar una cirugía adicional<sup>(31)</sup>. Sin embargo, tras un tratamiento con quimioterapia adyuvante, la sensibilidad diagnóstica de la PET es menor que aquella alcanzada con TAC o RMN<sup>(32)</sup>.
- e) La **ecoendoscopia** está indicada en aquellos pacientes que presenten un tumor rectal con metástasis hepática sincrónica, para su evaluación inicial y para evaluar la respuesta a la terapia neoadyuvante.

### *1.2.3 ESTADIFICACION*

El **índice de riesgo clínico de Fong** <sup>(33)</sup> permite estadificar las metástasis hepáticas por su riesgo de recidiva y supervivencia postoperatoria. Analiza la presencia de los siguientes parámetros:

- Afectación ganglionar del tumor primario.
- Intervalo desde el tumor primario hasta la aparición de metástasis menor de 12 meses.
- Más de una metástasis.
- CEA preoperatorio mayor de 200 ng/ml.
- Diámetro de la mayor metástasis superior a 5 cm.

Asignando un punto a cada criterio cumplido se obtiene un score que se correlaciona inversamente con la supervivencia a largo plazo. Así, la presencia simultánea de los 5 factores se asocia a una supervivencia entre 0 y 14% a los 5 años. En los casos con 3 y 4 factores la supervivencia a 5 años es del 20-25%, mientras que la ausencia de factores pronóstico desfavorables ofrece una supervivencia del 60% a 5 años.

#### 1.2.4 CRITERIOS DE RESECABILIDAD

El objetivo de la cirugía resectiva de las metástasis por CCR, es la extirpación de todas las lesiones con margen libre de tumor sin poner en peligro la vida del paciente, tanto por insuficiencia hepática como por complicaciones postoperatorias.

A lo largo de los últimos años los criterios de selección se han ido ampliando, de tal manera que criterios como la presencia de más de 4 metástasis hepáticas, la afectación hepática bilateral, la existencia de enfermedad extrahepática o la edad avanzada, no se consideran contraindicaciones absolutas para el tratamiento quirúrgico en la actualidad<sup>(34, 35)</sup>.

Deberán cumplirse una serie de condiciones para poder realizar una resección quirúrgica de las lesiones:

a) Ausencia de enfermedad extrahepática.

Debe quedar demostrado que el tumor primario está controlado y que no existen metástasis irresecables a otros niveles. La cirugía estaría indicada en aquellos casos con recidiva local resecable o metástasis extrahepáticas resecables<sup>(29)</sup>. Existe cierta controversia en relación a la presencia de metástasis peritoneales, ya que algunos autores refieren que el número total de metástasis a resecar tiene mayor influencia sobre el pronóstico que la localización de las mismas<sup>(36)</sup>.

En cualquier caso, parece que el pronóstico es peor en aquellos pacientes con extirpación de metástasis hepática y extrahepática, que en pacientes con extirpación únicamente hepática. Sin embargo, parece que aquellos pacientes que presentan metástasis pulmonares, tienen mejor pronóstico que aquellos con enfermedad extrahepática a otros niveles<sup>(37)</sup>.

Las adenopatías metastásicas a nivel del pedículo hepático o retroduodenales empeoran el pronóstico, pero no contraindican de forma absoluta la extirpación<sup>(38)</sup>. Sin embargo, dado que es poco probable que la resección aumente la supervivencia a largo plazo de estos pacientes, se

recomienda combinar la hepatectomía con la linfadenectomía únicamente en aquellos pacientes jóvenes con tumores que responden a la quimioterapia preoperatoria<sup>(23)</sup>.

Por el contrario, las adenopatías metastásicas alrededor de la arteria hepática común o el tronco celíaco deben considerarse una contraindicación para la resección al asociarse a muy mal pronóstico<sup>(39, 40)</sup>.

b) Número de metástasis.

Como se ha comentado previamente, la presencia de metástasis hepáticas múltiples no se considera actualmente un criterio de irresecabilidad, siempre que no sea necesario extirpar un volumen hepático superior al 70%. El remanente hepático debería ser de al menos el 40% en aquellos pacientes que han recibido quimioterapia preoperatoria<sup>(23)</sup>.

c) Resecabilidad técnica.

El objetivo a la hora de plantear un tratamiento quirúrgico debe ser el de realizar una resección completa de las lesiones con bordes microscópicos libres (R0), ya que se ha visto que la supervivencia a largo plazo es claramente superior en estos casos que en aquellos que presentan bordes afectados (R1)<sup>(41)</sup>. No obstante, se ha observado que no existen diferencias significativas en la supervivencia a largo plazo entre los pacientes con afectación microscópica de bordes por proximidad vascular que han recibido quimioterapia adyuvante postoperatoria y aquellos con resección R0<sup>(42)</sup>.

### 1.2.5 TRATAMIENTO

a) Tratamiento quirúrgico.

La resección de las metástasis es el único tratamiento que ofrece la posibilidad de curación y que ha demostrado aportar un beneficio claro en cuanto a la supervivencia<sup>(23)</sup>.

La resección puede ser anatómica, extirpando el segmento o el lóbulo donde asienta la metástasis por sus límites anatómicos (hepatectomía,

lobectomía, segmentectomía), o bien no anatómica<sup>(43)</sup>, sin haberse demostrado diferencias en los resultados al comparar ambos tipos de resección<sup>(44)</sup>. La principal ventaja de la resección no anatómica es que permite extirpar menor cantidad de parénquima hepático, aspecto importante en aquellos pacientes con metástasis múltiples, donde una resección hepática amplia podría aumentar la mortalidad<sup>(45)</sup>.

Es controvertido el margen de resección necesario. Algunos autores recomiendan que sea de 1 cm o más<sup>(29, 44)</sup>, sin embargo en otros estudios se observa que no existen diferencias en el pronóstico a largo plazo con márgenes inferiores a 1cm, siempre que sea una resección R0<sup>(46, 47)</sup>.

El uso de la ecografía intraoperatoria permite localizar las lesiones con mayor precisión, siendo posible con ello extirpar las lesiones con un margen claro y preservar la mayor cantidad de parénquima hepático posible. Por otro lado permite detectar aquellas lesiones que puedan haber pasado desapercibidas en estudios previos, con una sensibilidad y especificidad superiores al 90%, aunque es una técnica muy dependiente del explorador.

Se estima que la mortalidad debida a resecciones hepáticas selectivas en hígados no cirróticos es del 1%<sup>(48)</sup>. Las cifras de mortalidad en este tipo de resecciones se relacionan con el volumen de cirugía y la especialización del centro<sup>(49, 50)</sup>.

En aquellos casos en los que se produce una recidiva tumoral tras una hepatectomía, se ha visto que una nueva resección se asocia a una supervivencia a 5 años equivalente a la de la cirugía primaria, con un riesgo quirúrgico bajo<sup>(37, 51)</sup>.

En la actualidad la afectación de importantes estructuras vasculares, como la vena cava o las venas hepáticas, no se considera una contraindicación absoluta para la cirugía gracias al desarrollo de la exclusión vascular total del hígado asociada a técnicas de reconstrucción vascular. Sin embargo, debe realizarse una selección cuidadosa de los casos, valorando el riesgo-beneficio.

Se han publicado supervivencias a 5 años del 38,3% en pacientes intervenidos con esta técnica<sup>(52)</sup>.

En aquellos pacientes en los que se descarta la resección por un volumen hepático remanente demasiado pequeño, puede realizarse una hepatectomía en dos tiempos, asociada o no a oclusión portal. Este tipo reintervención es posible gracias a la capacidad regenerativa del hígado. En la primera hepatectomía se resecan el mayor número de lesiones del lóbulo hepático menos afectado. Tras un intervalo se resecarán las lesiones del lóbulo contralateral. Entre ambas intervenciones se administra generalmente quimioterapia para controlar el crecimiento del tumor. A pesar de que la morbilidad aumenta en la segunda resección, se han publicado cifras de supervivencia a 5 años del 42% en pacientes sometidos a hepatectomía en dos tiempos<sup>(53)</sup>.

La experiencia con la cirugía laparoscópica es limitada, aunque los trabajos publicados parecen mostrar que no existen diferencias significativas frente a la cirugía abierta en cuanto a la morbi-mortalidad postoperatoria y a la resección completa de las lesiones<sup>(54)</sup>. De igual manera, parece que las tasas de supervivencia a largo plazo no difieren, con una supervivencia global del 80-85% y una supervivencia a 3 años del 51%<sup>(54)</sup>.

Existen casos donde, bien por su localización, bien por su proximidad a estructuras vasculares, no es posible la extirpación de alguna de las metástasis hepáticas. Se ha visto que en estos casos la supervivencia es mayor si se resecan algunas lesiones y se emplea la radiofrecuencia en las restantes, que si se tratan todas las lesiones con radiofrecuencia<sup>(55)</sup>.

## b) Quimioterapia

### b.1 Quimioterapia neoadyuvante.

La administración de quimioterapia neoadyuvante está indicada en aquellos pacientes con lesiones técnicamente irresecables, con el propósito

de transformarlas en resecables. A pesar de permitir el rescate de pacientes, no se consiguen cifras de supervivencia comparables a las de las metástasis resecables sin quimioterapia previa<sup>(56)</sup>, existiendo por otro lado cierta controversia sobre su influencia en la morbi-mortalidad postoperatoria<sup>(56, 57)</sup>.

Se ha propuesto su administración en casos sin una clara irresecabilidad técnica a fin de controlar o reducir las metástasis, ya que podría mejorar el pronóstico a largo plazo<sup>(58)</sup>, aunque esta indicación es controvertida, ya que podría aumentar las complicaciones postoperatorias<sup>(59)</sup>.

Las tasas de respuesta patológica completa oscilan entre el 4 y el 80% según las series<sup>(60, 61)</sup>. Debido a que no existe una buena correlación entre la respuesta completa radiológica y la patológica<sup>(62)</sup>, se recomienda extirpar la zona donde asentaba la metástasis<sup>(23)</sup>. En pacientes con respuesta completa radiológica no intervenidos se ha observado una tasa de recidiva en el lugar de la metástasis original del 33%<sup>(63)</sup>.

La progresión durante el tratamiento se asocia a peor pronóstico tras la resección según algunos autores<sup>(64)</sup>, aunque no parecen existir diferencias en la supervivencia según otros<sup>(65)</sup>.

## b.2 Quimioterapia adyuvante.

Cerca del 70% de los pacientes sometidos a metastasectomía hepática recidivarán, la mayoría de ellos en los 2 años siguientes a la resección<sup>(62)</sup>. Esto hace que se haya convertido en una práctica habitual la administración de quimioterapia postoperatoria a todos los pacientes si su situación funcional lo permite<sup>(23)</sup>.

En aquellos casos con resecciones R1, la quimioterapia adyuvante puede aproximar la supervivencia a los pacientes con resección R0<sup>(42)</sup>.

### b.3 Quimioterapia intraarterial.

Las metástasis hepáticas se nutren a través de la arteria hepática, mientras que el resto del parénquima hepático sano lo hace mayoritariamente a través de la vena porta<sup>(62)</sup>. En esto se basa la terapia intraarterial, que puede emplearse como prevención de la recidiva metastásica hepática o en el tratamiento de metástasis irresecables.

Existen algunos estudios randomizados que muestran un aumento en la supervivencia libre de enfermedad al asociar quimioterapia intraarterial hepática con quimioterapia sistémica tras la resección de las lesiones<sup>(62)</sup>. Sin embargo, no se ha demostrado un aumento de la supervivencia global<sup>(66)</sup>.

### c) Métodos de destrucción local

En la actualidad ningún tratamiento ha demostrado ser curativo a largo plazo, excepto la resección radical. Aproximadamente las dos terceras partes de los pacientes con metástasis hepáticas no serán candidatos a la resección, bien por el número y/o localización de las lesiones, bien por la comorbilidad asociada que aumenta el riesgo quirúrgico. Por ello se han desarrollado tratamientos alternativos dirigidos a aquellos pacientes en los que se descarta la cirugía como primera opción tras ser evaluados por un equipo multidisciplinar.

#### c.1 Embolización portal.

Se trata de una estrategia dirigida a aquellos casos con metástasis hepáticas en los que debido a su número, localización o extensión no puede plantearse una resección de las lesiones, ya que no se garantizaría un volumen hepático post-resección adecuado.

El hígado es el órgano del cuerpo humano que presenta una mayor capacidad de regeneración tras una resección parcial. Sin embargo, este proceso necesita tiempo para llevarse a cabo.

Varios estudios demostraron como la oclusión del flujo portal a una parte del hígado conduce a su atrofia, mientras que el dirigir todo el flujo portal hacia el otro lóbulo favorece su hipertrofia<sup>(67)</sup>. Basándose en esto, Makuuchi empleó esta técnica en 1990 para prevenir la insuficiencia hepática postquirúrgica<sup>(68)</sup>.

Así, la embolización portal del lóbulo con mayor volumen tumoral permite la resección en dos tiempos, comenzando por el de menor afectación.

La embolización puede realizarse por vía percutánea transhepática o transileocólica., aunque parece que la primera es más efectiva en la inducción de hipertrofia contralateral<sup>(69)</sup>.

El intervalo ideal entre la embolización portal y la resección no está claramente delimitado. Hay estudios que refieren que la hipertrofia máxima se produciría al mes de la oclusión portal, aunque otros refieren que el crecimiento continúa hasta los 12 meses<sup>(70)</sup>.

Es un procedimiento seguro con una baja tasa de mortalidad a 30 días. Las complicaciones son poco frecuentes, comparables a las asociadas a otros procedimientos percutáneos transhepáticos<sup>(71)</sup>.

## c.2 Ablación térmica por radiofrecuencia

La radiofrecuencia es la técnica de destrucción local más empleada debido a su uso relativamente sencillo y a su efectividad como tratamiento coadyuvante<sup>(72)</sup>. Puede realizarse de forma percutánea guiada por imagen o bien durante una intervención quirúrgica.

Debe limitarse a aquellos casos con lesiones menores de 5 cm y con un número menor de 3 lesiones<sup>(73, 74)</sup>. Asimismo su aplicación se ve condicionada por la localización de la lesión. El efecto de enfriamiento producido en la proximidad de un vaso hepático de gran calibre aumenta



significativamente el riesgo de ablación incompleta. Además, el riesgo de lesión térmica aumenta cuando las metástasis se encuentran cerca de estructuras biliares principales o de órganos perihepáticos<sup>(23)</sup>.

Está indicada principalmente como tratamiento complementario a la cirugía o como tratamiento paliativo en metástasis irresecables o en pacientes no operables por su comorbilidad asociada.

Los resultados en términos de supervivencia a largo plazo son inferiores a los de la resección, asociándose a una mayor recidiva intrahepática<sup>(55, 74)</sup>. Sin embargo parece que proporciona un mayor incremento de supervivencia que la quimioterapia paliativa, y que la asociación de radiofrecuencia y quimioterapia paliativa prolonga la supervivencia<sup>(74)</sup>.

#### *1.2.6 PRONOSTICO*

Los avances en el manejo de las metástasis hepáticas de carcinoma colorrectal que se han producido en los últimos 10 años han permitido aumentar la tasa de resecabilidad al 20-30% de los casos, con una supervivencia del 35-50% a los 5 años<sup>(23)</sup>.

Los factores asociados a mal pronóstico son: metástasis múltiples, lesiones mayores de 5cm, presentación sincrónica, ganglios positivos del tumor primario y niveles elevados de CEA<sup>(23)</sup>.

La mayoría de las series publicadas presentan una supervivencia global a 5 años tras metastasectomía hepática entre 30 y 46%<sup>(21, 41)</sup>, superando en algunos casos el 50%<sup>(55, 63)</sup>.

El 24,5% de los pacientes sometidos a metastasectomía hepática presentarán una recidiva exclusivamente a nivel hepático y el 20,8% de ellos se someterán a una nueva resección<sup>(51)</sup>.

## **I.3 METASTASIS PULMONARES**

### *I.3.1 INTRODUCCION*

Se estima que entre un 10 y un 20% de los pacientes con carcinoma colorrectal desarrollarán en algún momento metástasis pulmonares. Sólo una minoría de estos pacientes serán finalmente candidatos a metastasectomía pulmonar, bien por la alta incidencia de enfermedad extratorácica al diagnóstico, o bien por ser irresecable<sup>(75)</sup>.

### *I.3.2 DIAGNOSTICO*

Las metástasis pulmonares en sus fases más iniciales suelen ser asintomáticas, siendo detectadas generalmente de forma casual en la TC o por una elevación de los niveles de CEA.

Los niveles de CEA se elevan en el cáncer colorrectal, pero suelen normalizarse tras la resección. La posterior elevación del CEA suele asociarse a recidiva tumoral.

La broncoscopia puede ser de utilidad en aquellos pacientes con lesiones centrales, a fin de descartar la afectación endobronquial, que se ha descrito hasta en el 28% de los pacientes<sup>(76)</sup>.

La TC es el método de diagnóstico por imagen estándar en las metástasis pulmonares. Posee una sensibilidad cercana al 85%, aunque ésta desciende hasta el 50% en caso de metástasis menores de 6 mm<sup>(77)</sup>. Además informa de la posible afectación ganglionar mediastínica.

La sensibilidad global de la PET en la detección de metástasis pulmonares se estima entre el 83-87%, aunque varía en función del tamaño del nódulo. Así, la sensibilidad es menor del 50% en nódulos menores de 10mm y del 93% en aquellos mayores de 20mm<sup>(78)</sup>. Ofrece la posibilidad de detectar metástasis extratorácicas, recurrencia locorregional del tumor primario o afectación ganglionar mediastínica.

### 1.3.3 TRATAMIENTO

Aunque el tratamiento del cáncer colorrectal metastático con quimioterapia ha experimentado un gran avance durante la última década, la supervivencia a los 5 años de los pacientes no candidatos a cirugía de rescate sigue siendo menor del 5%<sup>(22)</sup>. A pesar del gran número de series publicadas hasta la fecha, no existen ensayos clínicos aleatorios que hayan demostrado la superioridad del tratamiento quirúrgico con respecto al tratamiento médico oncológico<sup>(79)</sup>. Por todo ello, la asociación de cirugía y quimioterapia sistémica parece ser la mejor opción terapéutica con intención curativa<sup>(76)</sup>.

Los criterios para la resección de metástasis pulmonares son<sup>(80)</sup>:

- Tumor primario controlado o controlable.
- Ausencia de enfermedad extratorácica, a excepción de metástasis hepáticas resecables.
- Ausencia de contraindicaciones médicas para la resección y adecuada reserva funcional respiratoria.
- Posibilidad de resección completa de todas las lesiones.

La mayoría de las metástasis pulmonares se localizan en la periferia pulmonar, lo que permite realizar resecciones no anatómicas preservando la mayor cantidad de parénquima pulmonar posible. En aquellas lesiones más centrales pueden realizarse segmentectomías, lobectomías o incluso neumonectomías.

A lo largo de los años se han empleado diferentes vías de abordaje para la resección pulmonar, existiendo controversia a la hora de establecer cual es la mejor de ellas. Parece que independientemente del tipo de abordaje, la supervivencia no se verá afectada siempre que se realice una resección completa de las metástasis. Algunos autores defienden la realización de esternotomía media o toracotomía, ya que permiten la palpación del parénquima pulmonar y eso facilitaría la extirpación de lesiones no detectadas en las pruebas de imagen<sup>(81)</sup>. En los últimos años varios autores han defendido en papel de la cirugía videoasistida en el tratamiento de estas lesiones,

apelando a su menor agresión quirúrgica, el menor dolor postoperatorio y la menor estancia postoperatoria<sup>(82)</sup>.

Ningún estudio ha conseguido demostrar que la remestastsectomía pulmonar actúe como un factor pronóstico negativo independiente. La supervivencia a 5 años referida en tres series de remestastsectomías pulmonares de 23, 24 y 31 pacientes fueron del 25, 55 y 46% respectivamente, por lo que deberá considerarse asociada o no a quimioterapia siempre que los criterios oncológicos y funcionales lo permitan<sup>(83)</sup>.

La linfadenectomía no está ampliamente aceptada en las metástasis pulmonares, sin embargo en los últimos años se viene recomendando a fin de mejorar la estadificación y valorara la necesidad de terapia adyuvante<sup>(84)</sup>.

La radioterapia tiene un papel limitado en el tratamiento de las metástasis pulmonares, quedando relegada al tratamiento paliativo de síntomas locales o como terapia adyuvante en caso de afectación de márgenes quirúrgicos.

La ablación por radiofrecuencia puede estar indicada en aquellos pacientes en los que exista contraindicación quirúrgica por comorbilidad o mala función respiratoria. Para ello deben existir 3 o menos metástasis, ser menores de 5 cm y localizarse en la periferia pulmonar<sup>(85)</sup>.

#### *1.3.4 PRONOSTICO*

La supervivencia a 5 años de las series más relevantes de metastastsectomía pulmonar por carcinoma colorrectal oscila entre el 40-55%<sup>(86)</sup>. La mayoría de las series muestran una baja morbilidad y mortalidad, siendo esta última del 0,6% en resecciones no anatómicas y entre el 1,2% y 3,6% para resecciones anatómicas<sup>(81)</sup>.

En 1997, se publicaron los resultados obtenidos del análisis de 5206 metastastsectomías realizadas en diferentes hospitales de Estados Unidos y Europa recogidas por el Registro Internacional de Metástasis Pulmonares. Se llegó a la conclusión de que había tres factores pronósticos reseñables: el intervalo libre de enfermedad igual o mayor a 36 meses, la presencia de una única metástasis y la

resecabilidad. Estos tres factores pronóstico entrañan menor supervivencia cuando el ILE es inferior a 36 meses, la metástasis es múltiple (sobre todo más de 3 metástasis) y cuando la resección no es completa. Basándose en estos criterios, se clasificaron los pacientes en 4 grupos pronósticos, cuya mediana de supervivencia a los 5 años oscilaba entre 61 y 14 meses<sup>(81)</sup>.

Aproximadamente, entre un 5 y un 10% de los pacientes con CCR desarrollarán tanto metástasis pulmonares como hepáticas, bien de forma sincrónica o metacrónica, siendo el hígado el órgano afectado de forma más precoz con mayor frecuencia. La mayor parte de las series coinciden en que el pronóstico es mejor en caso de metástasis metacrónicas, y tanto mejor cuanto mayor es el intervalo libre de enfermedad entre la afectación hepática y la pulmonar, con una supervivencia a 5 años del 30-45% en caso de resecciones completas<sup>(87, 88)</sup>.

Hasta la fecha no se ha publicado ningún trabajo aleatorizado en el que se compare la supervivencia de pacientes con carcinoma colorrectal metastático que no reciben tratamiento frente a los que son sometidos a cirugía o a otros tratamientos (quimioterapia, radiofrecuencia...). Sin embargo hay numerosos trabajos que muestran una mayor supervivencia en aquellos pacientes intervenidos. Con este trabajo intentaremos aportar algo más de información sobre las ventajas que la cirugía puede aportar en caso de que los pacientes tengan afectación metastásica tanto en pulmón como en hígado -simultánea o secuencial- ya que, como se establece en la hipótesis de este estudio, probablemente la resección de metástasis en ambas localizaciones se asocia a un pronóstico no inferior al de pacientes con metástasis extirpadas, en una sola localización. Asimismo, intentaremos establecer qué criterios deberían tenerse en cuenta a la hora de seleccionar los pacientes candidatos a este tratamiento.

# II. HIPÓTESIS

Los pacientes con metástasis pulmonares o hepáticas de cáncer colorrectal pueden beneficiarse de la extirpación quirúrgica en casos seleccionados.

Aquellos pacientes intervenidos de metástasis hepáticas y pulmonares durante su seguimiento tras la cirugía colorrectal, no tienen peor pronóstico que aquellos con enfermedad metastásica en un único órgano. El orden de presentación de las lesiones no influye en el pronóstico.

# III.OBJETIVOS



- Medir el impacto en la supervivencia de la presencia de metástasis en ambas localizaciones, analizando si el orden de presentación de las mismas tiene alguna influencia en la supervivencia.
- Analizar la supervivencia en los pacientes intervenidos con intención curativa de metástasis pulmonares y/o hepáticas de cáncer colorrectal, así como determinar las variables que puedan influir en ella.
- Determinar si la localización de la lesión metastásica (hepática frente a pulmonar o ambas) influye en el pronóstico.
- En las metástasis pulmonares, estudiar si la vía de abordaje afecta a la recurrencia y/o supervivencia.

# IV. MATERIAL Y MÉTODO

Se han analizado retrospectivamente los pacientes intervenidos de forma consecutiva con intención curativa por metástasis hepáticas y/o pulmonares de carcinoma colorrectal desde enero de 2000 hasta Diciembre de 2010 en los servicios de Cirugía General y Cirugía Torácica del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. El seguimiento se realizó hasta el 31 de Diciembre de 2012 con entrevista personal o telefónica con el paciente o médico responsable del mismo. Dos pacientes fueron perdidos en el seguimiento.

Los datos se han recogido en una base de datos creada para este estudio, donde se han registrado las siguientes variables:

- a) Características demográficas: edad y sexo.
- b) Carcinoma colorrectal: localización, fecha de intervención, vía de abordaje, histología, estadiaje y tratamiento complementario.
- c) Metástasis pulmonar: intervalo libre de enfermedad, CEA preoperatorio, vía de abordaje, resección realizada, número y tamaño de las metástasis, afectación de ganglios y bordes de resección, tratamiento quimioterápico adyuvante.
- d) Metástasis hepática: intervalo libre de enfermedad, CEA preoperatorio, resección realizada, número y tamaño de las metástasis, afectación de bordes quirúrgicos, tratamiento complementario.
- e) Seguimiento: recidiva, metástasis en otras localizaciones y supervivencia.

En aquellos pacientes en los que se resecó más de una metástasis durante la intervención, se ha empleado la medida de la lesión de mayor tamaño para definir el tamaño de la metástasis.

Los criterios establecidos para indicar la resección de las metástasis pulmonares fueron los siguientes:

- a) el tumor primario tras haber sido extirpado no presentaba datos de actividad.
- b) no había evidencia de enfermedad extratorácica, salvo que estuviera limitada a un solo órgano y fuera también técnicamente resecable.
- c) las lesiones objetivadas radiológicamente parecían técnicamente resecables, con independencia de su número o localización.

- d) la situación funcional y la comorbilidad no contraindicaban la cirugía.
- e) la función pulmonar estimada tras la resección era suficiente para no dificultar las actividades cotidianas, con un FEV1 postoperatorio estimado superior al 40%.

En el caso de metástasis hepáticas los requisitos para realizar un tratamiento quirúrgico fueron:

- a) El tumor primario estaba controlado o presentaba recidiva local resecable.
- b) En el caso de existir enfermedad extrahepática, ésta debía ser resecable.
- c) Parecía posible la resección completa de las lesiones detectadas en las pruebas de imagen, con independencia de su número y localización.
- d) El volumen del futuro remanente hepático se estimaba superior al 40% del volumen inicial, en hígados no cirróticos.
- e) La situación funcional y la comorbilidad no contraindicaban la cirugía.

El procedimiento quirúrgico de elección en ambas localizaciones fue la resección no anatómica, extirpando la lesión con unos márgenes de seguridad suficientes y preservando la mayor cantidad de parénquima posible.

La linfadenectomía asociada a la metastasectomía pulmonar no se realizaba de forma sistemática, llevándose a cabo generalmente en caso de sospechar afectación ganglionar por el estudio de imagen preoperatorio o por los hallazgos intraoperatorios.

Aquellos pacientes que presentaron recidiva de su enfermedad neoplásica tras la metastasectomía, fueron valorados por el servicio de Oncología, optándose bien por la quimioterapia bien por la intervención quirúrgica en función de las características del paciente y la extensión de su enfermedad. En aquellos pacientes con lesiones resecables en el momento del diagnóstico o en aquellos con lesiones inicialmente irresecables pero que presentaron buena respuesta al tratamiento neoadyuvante, se indicaba la resección. En el resto de situaciones se valoraba un tratamiento quimioterápico con intención curativa o paliativa.

Se establecieron 3 grupos de estudio según la localización de la metástasis reseca:

1. Metástasis hepáticas.
2. Metástasis pulmonares.
3. Metástasis hepáticas y pulmonares.

La supervivencia global se calculó desde la fecha de la primera metastasectomía hasta la muerte o último contacto. Se analizó la mortalidad específica por cáncer, de modo que el paciente se consideró fallecido cuando la causa de la muerte fue su enfermedad tumoral, y vivo cuando la causa fue distinta o el seguimiento se interrumpió, en ausencia de recidiva neoplásica conocida.

El intervalo libre de enfermedad se calculó desde la fecha de la cirugía del tumor primario hasta la fecha de diagnóstico de las metástasis. Se consideró que la aparición de la metástasis era sincrónica con el tumor primario cuando éstas aparecieron en los doce meses siguientes al diagnóstico de la neoplasia colorrectal.

Se describen las variables cuantitativas mediante rango, mediana y media, y las variables cualitativas mediante frecuencias absolutas y relativas en porcentaje. El análisis de supervivencia se realizó mediante la prueba de Kaplan–Meier y log-rank test. Para el análisis multivariante se empleó el modelo de regresión de Cox automático paso a paso (stepwise) hacia delante. Para el análisis estadístico se ha empleado el paquete estadístico IBM SPSS versión 20 para Windows.

# V. RESULTADOS

## V.1 GLOBAL

Fueron incluidos 244 pacientes en el estudio, dividido en 3 grupos en función de la localización de la metástasis reseca:

- GRUPO 1: 142 pacientes intervenidos de metástasis hepáticas (58,2%).
- GRUPO 2: 73 pacientes intervenidos de metástasis pulmonares (29,9%).
- GRUPO 3: 29 pacientes intervenidos de metástasis hepáticas y pulmonares (11,9%).

El 70,9% (173 pacientes) eran varones y el 29,1% (71 pacientes) eran mujeres. La edad media  $\pm$  desviación estándar fue de  $62,66 \pm 11,4$  años (rango: 24 - 86).

El tumor primario se localizaba en colon en el 54,1% de los casos (132 pacientes) y en recto en el 45,9% (112 pacientes).

El análisis anatomopatológico realizado tras la extirpación quirúrgica de la neoplasia colorrectal permitió establecer una estadificación postquirúrgica en 241 pacientes. Ésta mostraba 10 pacientes en estadio I (4,1%), 53 pacientes en estadio II (21,7%), 81 pacientes en estadio III (33,2%) y 97 pacientes en estadio IV (39,8%).

En el 70,9% (173 casos) se objetivó recidiva de su enfermedad neoplásica a cualquier nivel tras ser intervenidos de una metástasis. El tiempo medio de recaída tras la metastasectomía fue de  $15,44 \pm 13,1$  meses (rango: 0-86).

El seguimiento medio tras la primera metastasectomía hasta el exitus o el fin del seguimiento fue de  $48,91 \pm 34,8$  meses (rango: 0-146). Al finalizar el estudio, 103 pacientes (42,2%) se encontraban libres de enfermedad.

## V.2 GRUPO 1: METÁSTASIS HEPATICAS

Se incluyeron 142 pacientes en este grupo, con una edad media de 63,5 años (rango 31-83). El 24,6% fueron mujeres (35), mientras que el 75,4% fueron varones (107).

El tumor primario se localizaba con mayor frecuencia en colon (55,6%) que en recto (44,4%). El tipo de resección realizada se detalla en la tabla 2. El estudio anatomopatológico mostró afectación ganglionar en el 63,4% de las muestras.

**Tabla 2:** Tipo de resección de tumor primario.

<b>Tipo de resección</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>
<i>Hemicolectomía derecha</i>	23	16,2
<i>Hemicolectomía izquierda</i>	12	8,5
<i>Colectomía subtotal</i>	6	4,2
<i>Resección anterior</i>	52	36,6
<i>Hartmann</i>	4	2,8
<i>Amputación</i>	11	7,7
<i>Sigmoidectomía</i>	34	23,9

El intervalo desde la intervención del tumor primario al diagnóstico de metástasis hepáticas tuvo una media de 10,74 meses, variando entre 0 y 105 meses. El 58,5% de las metástasis se presentaron de forma sincrónica, es decir, en los doce meses posteriores a la resección del tumor primario, según los criterios establecidos en este estudio.

Fue más frecuente la presentación de lesiones en el lóbulo hepático derecho (52,1%), frente a la afectación izquierda (23,2%) o bilateral (24,6%).

El valor del CEA antes de la intervención hepática fue recogido en 133 casos, siendo en el 88,7% menor o igual a 200ng/ml, con un valor medio de 64,8ng/ml (rango 1,3 – 1407).



**Tabla 3:** Análisis descriptivo de factores de riesgo del Grupo 1.

Variable	n	Porcentaje (con datos)	Media (DE)	Mínimo – Máximo	Percentiles 25 50 (Mediana) 75
<b>Edad</b>					
< 65 años	60	42.3	63.51	31 - 83	55.0
≥ 65 años	82	57.7	(10.78)		66.5 72.0
<b>Sexo</b>					
Mujer	35	24.6	---	---	---
Hombre	107	75.4			
<b>Localización del tumor</b>					
Recto	63	44.4	---	---	---
Colon	79	55.6			
<b>Afectación ganglionar CCR</b>					
Negativo			---	---	---
Positivo	52 90	36.6 63.4			
<b>Intervalo Libre de Metástasis Hepáticas</b>					
≥12 meses	44	31.0	10.74	0 – 105	0.0
<12 meses	98	69.0	(17.85)		0.0 16.25
<b>CEA de la Metástasis Hepática</b>					
≤200 ng/ml	126	88.7	64.80	1.30– 1407	3.6
>200 ng/ml	7	4.9	(193.99)		10.7 123.0
<b>Número de Metástasis Hepáticas</b>					
1 metástasis	78	54.9	---	---	---
>1 metástasis	64	45.1			
<b>Tamaño de la Metástasis Hepática en IQ</b>					
≤5 cm	124	87.3	3.13	0 – 12.0	1.7
>5 cm	17	12.0	(1.91)		3.0 4.0
<b>Clasificación de Fong</b>					
0	9	6.3			
1	29	20.4			
2	52	36.6	---	---	---
3	36	25.4			
4	6	4.2			
5	0	0.0			
<b>Quimioterapia Adyuvante a Intervención de la Metástasis Hepática</b>					
Sí	103	72.5	---	---	---
No	36	25.4			
<b>Margen de la Resección de la Metástasis Hepática</b>					
R0 (Resección Completa)	119	83.8			
R1 (Resección con afectación Microscópica)	20	14.1	---	---	---
R2 (Resección con afectación Macroscópica)	3	2.1			

Recibieron quimioterapia neoadyuvante el 40,8% de los pacientes, mientras que en el 72,5% de ellos se administró quimioterapia adyuvante.

El tipo de resección realizada con mayor frecuencia fue la resección no anatómica (44,4%), por delante de la segmentectomía (23,2%), la hepatectomía derecha (20,4%) y la izquierda (12%).

El 45,1% de los pacientes (64 casos) presentaron más de una metástasis hepática, siendo la media de lesiones reseçadas de 1,92 (mediana 1). El número máximo de lesiones reseçadas en una intervención fue 8, mientras que en dos ocasiones no se encontraron células malignas tras el análisis de las lesiones reseçadas por presentar respuesta completa al tratamiento de quimioterapia neoadyuvante ( tabla 4).

**Tabla 4:** *Número de metástasis hepáticas reseçadas por paciente.*

<b>Número de MTX</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje (%)</b>
0	2	1,4
1	76	53,5
2	32	22,5
3	16	11,3
4	7	4,9
5	3	2,1
6	3	2,1
7	1	0,7
8	2	1,4

En el 83,8% de los casos la resección fue completa, existiendo afectación microscópica en el borde de resección (R1) en el 14,1%. El tamaño medio de las lesiones reseçadas fue de 3,13cm (rango 0-12), siendo en el 12% de los casos mayor de 5cm.

Se objetivó recidiva a nivel hepático en 77 pacientes (54,2%), con una media de 13,82 meses transcurridos entre la intervención hepática y el diagnóstico de las nuevas

lesiones. Se consideraron candidatos a remestastasectomía 26 pacientes. El resto recibieron tratamiento con quimioterapia (44 pacientes), radiofrecuencia local asociada a quimioterapia sistémica (3 pacientes) o bien fueron derivados a Cuidados Paliativos (4 pacientes). El 21,8% (31 pacientes) presentó recidiva a nivel pulmonar durante el seguimiento, no subsidiaria de tratamiento quirúrgico. Otras localizaciones donde se objetivó recidiva fueron a nivel colorrectal (5 casos), peritoneal (10 casos), óseo (5 casos) y cerebral (3 casos).

En 132 casos fue posible calcular el índice de Fong, siendo lo más frecuente la presencia de 2 (36,6%) o 3 factores (25,4%).

### **V.3 GRUPO 2: METASTASIS PULMONARES**

En este grupo fueron incluidos 73 pacientes, de los que el 63% (46 pacientes) fueron varones y el 37% (27 pacientes) mujeres. La edad media  $\pm$  desviación estándar fue de 63,74  $\pm$  11,1 años (rango: 39-86).

El tumor primario se localizaba en colon en el 52,1% de los casos (38 pacientes) y en el recto en el 47,9% (35 pacientes). Fue posible conocer los datos del análisis anatomopatológico de la pieza en 70 casos, mostrando afectación ganglionar en el 54,8% (40 pacientes), existiendo afectación N2 en el 30% (12 pacientes).

La mayoría de las metástasis (76,7%) se presentaron de forma metacrónica. El intervalo medio entre la intervención del tumor primario y el diagnóstico de metástasis pulmonares fue de 27,5 meses (rango 0 – 119), siendo en el 35,6% de los casos mayor o igual a 36 meses. La afectación fue mayoritariamente unilateral (89%).

La determinación preoperatoria del CEA se realizó en 63 pacientes, con un valor medio de 9,6 ng/ml, obteniéndose valores superiores a 5 ng/ml en el 38,4% de los casos.

Únicamente el 12,3% de los pacientes (9 casos) recibió tratamiento quimioterápico antes de la cirugía, siendo la respuesta parcial en 7 de ellos y nula en el resto.

**Tabla 5:** Análisis descriptivo de factores de riesgo del Grupo 2.

Variable	n	Porcentaje (con datos)	Media (DE)	Mínimo – Máximo	Percentiles 25 50 (Mediana) 75
<b>Edad</b>					
< 65 años	36	49,3	63,74 (11,10)	39 - 86	55,5
≥ 65 años	37	50,7			65,0
<b>Sexo</b>					
Mujer	27	37,0	---	---	---
Hombre	46	63,0			
<b>Localización del tumor</b>					
Recto	35	47,9	---	---	---
Colon	38	52,1			
<b>Afectación ganglionar</b>					
Negativo	30	41,1	---	---	---
Positivo	40	54,8			
<b>Intervalo Libre de Metástasis Pulmonar</b>					
≥ 36 meses	26	35,6	27,55 (24,22)	0 - 119	5,0
< 36 meses	47	64,4			25,0
<b>CEA de la Metástasis Pulmonar</b>					
≤ 5 ng/ml	35	47,9	9,63 (18,86)	0,6 - 119	1,5
> 5 ng/ml	28	38,4			3,8
<b>Afectación de la Metástasis Pulmonar</b>					
Unilateral	65	89,0	---	---	---
Bilateral	8	11,0			
<b>Abordaje Quirúrgico de la Metástasis Pulmonar</b>					
Toracotomía	33	45,2	---	---	---
Videotoracosopia	40	54,8			
<b>Número de Metástasis Pulmonares Resecadas</b>					
1	53	72,6	1,37 (0,74)	1 - 5	1,0
> 1	20	27,4			2,0
<b>Tamaño Pieza Resecada en la IQ de la Metástasis Pulmonar</b>					
< 3 cm	40	54,8	2,70 (1,65)	0 - 8	2,0
≥ 3 cm	33	45,2			2,0
<b>Margen Libre de la Metástasis Pulmonar</b>					
Sí	71	97,3	---	---	---
No	2	2,7			
<b>AP Ganglio de la Metástasis Pulmonar</b>					
Con Linfadenectomía (N0+N1+N2)	14	19,2	---	---	---
Sin Linfadenectomía (Nx)	59	80,8			
<b>Recidiva Pulmonar</b>					
No	32	43,8	---	---	---
Sí	41	56,2			

El abordaje se realizó por videotoracoscopia en 40 casos (54,8%) y por toracotomía en 33 ocasiones (45,2%). En la mayoría de los casos (82,2%) se realizó una resección no anatómica de las lesiones, siendo menos frecuente la realización de lobectomía (17,8%). Se realizó linfadenectomía únicamente en 14 pacientes.

La media de lesiones reseçadas por procedimiento fue de 1,37 (rango 1 – 5), reseándose más de una metástasis en el 27,4% de los casos. Las lesiones reseçadas tenían un tamaño medio de 2,7cm, siendo el 45,2% mayores o iguales a 3cm. La resección fue completa (R0) en el 97,3% de los casos (71 pacientes).

Tras la resección pulmonar 52 pacientes (71,2%) recibieron tratamiento complementario con quimioterapia adyuvante.

Se objetivó recidiva a nivel pulmonar en 41 pacientes, de los que 21 fueron reintervenidos. De estos últimos, 12 fueron diagnosticados en una tercera ocasión de metástasis pulmonares, siendo únicamente 6 de ellos candidatos a resección con fines curativos.

Presentaron recidiva irresecable a nivel hepático el 15,1% de los pacientes (11 casos).

#### **V.4 GRUPO 3: MTX HEPATICAS Y PULMONARES**

Este grupo incluye a 29 pacientes, distribuidos en 3 subgrupos en función del orden de aparición de las metástasis:

- Subgrupo 3a: Pacientes diagnosticados en primer lugar de metástasis hepáticas (22 casos, 75,9%).
- Subgrupo 3b: Pacientes diagnosticados de metástasis pulmonares (3 pacientes, 10,3%).
- Subgrupo 3c: Pacientes con metástasis hepáticas y pulmonares sincrónicas (4 pacientes, 13,8%).

La edad media fue de 55,8 años (rango 24 – 81), siendo el 75,9% de los pacientes (22 casos) menores de 65 años. El sexo masculino predomina en la muestra (69%).

**Tabla 6:** *Análisis descriptivo general de subgrupos.*

	<i>SUBGRUPO 3a</i> (n = 22)	<i>SUBGRUPO 3b</i> (n = 3)	<i>SUBGRUPO 3c</i> (n = 4)
<b>Edad media</b> (rango)	56,64 (24 – 81)	47,67 (37 – 56)	57,00 (49 – 66)
<b>Sexo</b>			
Mujer	7 (31,8%)	1 (33,3%)	1 (25%)
Hombre	15 (68,2%)	2 (66,7%)	3 (75%)
<b>Estadio primario</b>			
I	1 (4,5%)	-	1 (25%)
II	7 (31,8%)	1 (33,3%)	1 (25%)
III	9 (40,9%)	2 (66,7%)	1 (25%)
IV	5 (22,7%)	-	1 (25%)
<b>Afectación ganglionar primario</b>			
N -	8 (36,4%)	1 (33,3%)	11 (37,9%)
N +	13 (59,1%)	2 (66,7%)	17 (58,6%)

El tumor primario se localizaba en colon en 15 pacientes (51,7%) y en recto en 14 pacientes (48,3%). Tras la extirpación quirúrgica, el análisis anatomopatológico de la pieza permitió la siguiente estadificación postquirúrgica: 2 pacientes en estadio I (6,9%), 9 pacientes en estadio II (31%), 12 pacientes en estadio III (41,4%) y 6 pacientes en estadio IV (20,7%). El 58,6% de los casos presentaba afectación ganglionar en el estudio anatomopatológico de la pieza.

Las características de los subgrupos se detallan en la tabla 6. Los factores de riesgo estudiados se describen en la tabla 7.

**Tabla 7:** *Análisis descriptivo de factores de riesgo del Grupo 3.*

Variable	n	Porcentaje (con datos)	Media (DE)	Mínimo – Máximo	Percentiles 25 50 (Mediana) 75
<b>Edad</b>					
< 65 años	22	75.9	55.76 (13.18)	24 – 81	48.0 56.0
≥ 65 años	7	24.1			65.0
<b>Sexo</b>					
Mujer	9	31.0	---	---	---
Hombre	20	69.0			
<b>Localización del tumor</b>					
Recto	14	48.3	---	---	---
Colon	15	51.7			

Variable	n	Porcentaje (con datos)	Media (DE)	Mínimo – Máximo	Percentiles 25 50 (Mediana) 75
<b>Afectación ganglionar</b>					
Negativo	11	37.9	---	---	---
Positivo	17	58.6			
<b>Intervalo Libre de Metástasis Hepáticas</b>					
≥12 meses	16	55.2	20.93 (28.26)	0 – 128	0.0 14.0 27.5
<12 meses	13	44.8			
<b>CEA de la Metástasis Hepática</b>					
≤200 ng/ml	20	68.0	215.46 (517.10)	1.20– 2267	2.6 5.1 59.5
>200 ng/ml	5	17.2			
<b>Número de Metástasis Hepáticas</b>					
1 metástasis	13	44.8	---	---	---
>1 metástasis	15	51.7			
<b>Tamaño de la Metástasis Hepática en IQ</b>					
≤5 cm	16	55.2	4.92 (4.47)	0 – 15.5	1.7 3.5 6.8
>5 cm	6	20.7			
<b>Clasificación de Fong</b>					
0	2	6.9			
1	3	10.3			
2	7	24.1	---	---	---
3	6	10.3			
4	2	6.9			
5	0	0.0			
<b>Quimioterapia Adyuvante a Intervención de la Metástasis Hepática</b>					
Sí	23	79.3	---	---	---
No	6	20.7			
<b>Margen de la Resección de la Metástasis Hepática</b>					
R0 (Resección Completa)	22	75.9			
R1 (Resección con afectación Macroscópica)	4	13.8	---	---	---
R2 (Resección con afectación Microscópica)	1	3.4			
<b>Intervalo Libre de Metástasis Pulmonar</b>					
≥ 36 meses	8	27.6	34.72 (29.26)	0 - 117	17.50 24.00 44.50
< 36 meses	21	72.4			
<b>CEA de la Metástasis Pulmonar</b>					
≤ 5 ng/ml	14	48.3	34.57 (143.37)	0.80–737.0	2.68 4.40 9.43
> 5 ng/ml	12	41.4			
<b>Afectación Unilateral o bilateral de la Metástasis Pulmonar</b>					
Unilateral	22	75.9	---	---	---
Bilateral	7	24.1			
<b>Abordaje Quirúrgico de la Metástasis Pulmonar</b>					
Toracotomía	14	48.3	---	---	---
Videotoracoscopia	15	51.7			

Variable	n	Porcentaje (con datos)	Media (DE)	Mínimo – Máximo	Percentiles 25 50 (Mediana) 75
<b>Número de Metástasis Pulmonares Resecadas</b>					
1	19	65.5	1.69 (1.14)	1 - 5	1.00
> 1	10	34.5			1.00
					2.00
<b>Tamaño Pieza Resecada en la IQ de la Metástasis Pulmonar</b>					
< 3 cm	19	65.5	2.31 (1.63)	1 - 8	1.00
≥ 3 cm	10	34.5			2.00
					3.00
<b>Margen Libre de la Metástasis Pulmonar</b>					
Sí	25	86.2	---	---	---
No	4	13.8			
<b>AP Ganglio de la Metástasis Pulmonar</b>					
Con Linfadenectomía (N0+N1+N2)	5	17.2	---	---	---
Sin Linfadenectomía (Nx)	24	82.8			
<b>Recidiva Pulmonar</b>					
No	14	48.3	---	---	---
Sí	15	51.7			

## V.5 ANALISIS DE SUPERVIVENCIA

### V.5.1 GRUPO 1: MTX HEPATICAS

Se ha estimado una supervivencia global media de 47,8 meses  $\pm$  36,02 (mediana 39). La estimación de supervivencia a 3, 5 y 10 años ha sido de 66,7%, 42,5% y 36,5% respectivamente.

En el análisis univariante de supervivencia se han observado diferencias estadísticamente significativas ( $p=0,002$ ) en aquellos pacientes que presentan afectación ganglionar en el tumor primario, duplicándose el riesgo de mortalidad.

La extirpación de la metástasis con afectación macroscópica del borde de resección (R2) se asocia a peor pronóstico con diferencias estadísticamente significativas ( $p=0.022$ ) si lo comparamos con aquellos casos en los que la extirpación fue completa (R0).



El pronóstico empeora a medida que aumenta la puntuación en la clasificación de Fong, multiplicándose el riesgo por 8 y por 12 en aquellos pacientes que presentan 3 y 4 factores respectivamente. Sin embargo, a nivel individual, factores como el número o tamaño de las metástasis resecaadas, el valor del CEA premetastastectomía ni el intervalo desde la extirpación del tumor primario hasta el diagnóstico de la metástasis hepática han influido en la supervivencia.

No se han observado diferencias al comparar el sexo ni la edad de los pacientes. Tampoco la localización del tumor primario se ha mostrado como un factor que afecte a la supervivencia.

Aquellos pacientes que recibieron quimioterapia adyuvante presentan una supervivencia ligeramente mayor que aquellos que no recibieron este tratamiento, observándose diferencias significativas ( $p=0,045$ ).

**Tabla 8.** *Análisis univariable de supervivencia global del grupo 1.*

Variable	Comparación media global	Estimación media de supervivencia meses (IC-95%) **	Log Rank		RR (IC 95%)‡
			Chi <sup>2</sup>	p	
<b>Edad</b> < 65 años ≥ 65 años	51,93 44,87  U de M-W 2279,500 p=0,456	79.90 (66.25-93.55) 69.42 (56.64-82.21)	1,387	0,239	1*** 1,28 (0,84-1,96)
<b>Sexo</b> Mujer Hombre	50,14 47,10  U de M-W 1722,000 p=0,476	69.59 (54.11-85.06) 75.34 (64.21-86.47)	<0.0001	0.989	1*** 0.99 (0.62-1.59)
<b>Localización del Tumor</b> Recto Colon	47,65 48,01  U de M-W 2424,000 p=0,791	73.97 (60.18-87.77) 72.95 (60.54-85.36)	0,032	0,857	1*** 1.04 (0.68-1.58)

Variable	Comparación media global	Estimación media de supervivencia meses (IC-95%) **	Log Rank		RR (IC 95%)‡
			Chi <sup>2</sup>	p	
<b>Afectación ganglionar</b> Negativo Positivo	57,42 42,32  U de M-W 1894,500 p=0,059	96.48 (80.83-112.14) 62.80 (52.00-73.61)	9,505	0,002	1*** 2,10 (1,29-3,40)
<b>Intervalo Libre de Metástasis Hepáticas</b> ≥ 12 meses < 12 meses	56,25 44,08  U de M-W 1937,500 p=0,335	79.29 (63.32-95.26) 68.54 (58.06-79.01)	0.491	0.483	1*** 1.17 (0.75-1.83)
<b>CEA de la Metástasis Hepática</b> ≤ 200 ng/ml > 200 ng/ml	48,44 25,71  U de M-W 260,000 p=0,068	75.98 (65.86-86.10) 56.92 (28.39-85.45)	1.330	0.249	1*** 1.53 (0.74-3.17)
<b>Número de Metástasis Hepáticas</b> 1 metástasis >1 metástasis	50,61 45,42  U de M-W 2280,500 p=0,401	79.02 (65.49-92.56) 70.14 (57.34-82.95)	0.897	0.344	1*** 1.22 (0.80-1.86)
<b>Tamaño de la Metástasis Hepática en IQ</b> ≤5 cm >5 cm	48,10 43,35  U de M-W 964,500 p=0,571	78.20 (67.51-88.89) 64.30 (40.16-88.44)	1.056	0.304	1*** 1.36 (0.75-2.47)
<b>Quimioterapia Adyuvante a Intervención de la Metástasis Hepática</b> Sí No	51,79 35,81  U de M-W 1254,500 p=0,004	78.68 (68.09-89.27) 61.45 (42.46-80.43)	4,017	0,045	1*** 1.61 (1.00-2.58)

Variable	Comparación media global	Estimación media de supervivencia meses (IC-95%) **	Log Rank		RR (IC 95%)‡
			Chi <sup>2</sup>	p	
<b><i>Clasificación de Fong</i></b>					
0	71,56	133.00 (110.57-			1***
1	53,31	155.42)			5.57 (0.73-42.36)
2	47,21	84.18 (62.04-106.31)			7.09 (0.97-51.93)
3	39,31	70.12 (55.27-84.98)			8.06 (1.09-59.90)
4	31,83	63.77 (47.26-80.28)			12.61 (1.51-
5	---	41.31 (21.15-61.47)			105.02)
		---			---
	Z de K-W		++		
	5,194		++		
	p=0,268				
Comparaciones por pares	p=0,234			---	
U de M-W	p=0,120				
	p=0,042		3,356	0,067	
	p=0,113		5,301	0,021	
0 con 1	---		5,644	0,018	
0 con 2	p=0,734		6,892	0,009	
0 con 3	p=0,366		---	---	
0 con 4	p=0,334		0,637	0,425	
0 con 5	---		1,019	0,313	
1 con 2	p=0,312		2,869	0,090	
1 con 3	p=0,360		---	---	
1 con 4	---		0,249	0,618	
1 con 5	p=0,636		1,626	0,202	
2 con 3	---		---	---	
2 con 4	---		1,120	0,290	
2 con 5	---		---	---	
3 con 4	---		---	---	
3 con 5	---		---	---	
4 con 5	---		---	---	
<b><i>Margen de la Resección de la Metástasis Hepática</i></b>					
R0 (Resección Completa)	50,85	77.70 (67.38-88.03)	‡‡‡	---	1***
R1 (Resección con afectación Microscópica)	35,00	46.40 (37.09-55.70)			1.27 (0.69-2.35)
R2 (Resección con afectación Macroscópica)	14,67	22.00 (<0.0001- 46.89)			4.92 (1.18-20.46)
	Z de K-W				
	6,039				
Comparaciones por pares	p=0.049				
U de M-W					
R0 con R1	p=0,137		0,590	0,442	
R0 con R2	p=0,044		5,207	0,022	
R1 con R2	p=0,094		5,984	0,014	

En el análisis multivariable se introdujeron las siguientes variables:

- Sexo.
- Localización del tumor primario.
- Afectación ganglionar del tumor primario.
- Quimioterapia adyuvante tras la metastasectomía.
- Margen de resección de la metástasis hepática.
- Edad.
- Intervalo entre la resección del tumor colorrectal y el diagnóstico de la metástasis hepática.
- Niveles de CEA antes de la metastasectomía.
- Número de metástasis hepáticas.
- Tamaño de las metástasis hepáticas.

Tras el análisis multivariable, únicamente la afectación ganglionar permanece como significativa, presentando un riesgo relativo ajustado de mortalidad de 2,02 con un intervalo de confianza al 95% de 1,18-3,46.

<b>B</b>	<b>Sig.</b>	<b>Exp (B)</b>	<b>IC 95% para Exp (B)</b>	
			Inferior	Superior
0,701	0,011	2,016	1,175	3,460

El resto de las variables que eran significativas en la estimación cruda del riesgo de mortalidad, como la no administración de quimioterapia adyuvante o los márgenes de resección con afectación macroscópica, pierden su significación en el análisis multivariable.

#### *V.5.2 GRUPO 2: METASTASIS PULMONARES*

La supervivencia global media en este grupo fue de 48,7 meses  $\pm$  33,2 (mediana 38). A los 3, 5 y 10 años se ha estimado una supervivencia del 63,3%, 48% y 31,7% respectivamente.

No se han observado diferencias estadísticamente significativas en las variables analizadas, como se observa en la siguiente tabla.

**Tabla 9.** Análisis univariable de supervivencia global del grupo 2.

Variable	Comparación media global	Estimación media de supervivencia meses (IC-95%) **	Log Rank		RR (IC 95%)‡
			Chi <sup>2</sup>	p	
<b>Edad</b> < 65 años ≥ 65 años	49,06 48,41  U de M-W 619,000 p=0,604	62,98 (48,25 – 77,71) 67,93 (49,39 – 86,46)	0,055	0,814	1*** 1,08 (0,58 – 1,99)
<b>Sexo</b> Mujer Hombre	47,37 49,52  U de M-W 599,500 p=0,806	57,70 (41,71 – 73,69) 75,57 (58,54 – 92,61)	0,681	0,409	1*** 0,77 (0,42 – 1,43)
<b>Localización del Tumor</b> Recto Colon	42,63 54,34  U de M-W 580,500 p=0,351	54,56 (41,92 – 67,19) 74,18 (56,15 – 92,21)	0,583	0,445	1*** 0,79 (0,43 – 1,45)
<b>Afectación ganglionar</b> Negativo Positivo	57,13 41,85  U de M-W 423,500 p=0,036	81,36 (61,60 – 101,12) 58,21 (42,99 – 73,43)	2,009	0,156	1*** 1,59 (0,83 – 3,03)
<b>Intervalo Libre de Metástasis Pulmonar</b> ≥ 36 meses < 36 meses	54,54 45,51  U de M-W 502,500 p=0,211	75,57 (57,57 – 93,57) 62,29 (46,79 – 77,79)	2,465	0,116	1*** 1,70 (0,87 – 3,32)
<b>CEA de la Metástasis Pulmonar</b> ≤ 5 ng/ml > 5 ng/ml	54,00 42,82  U de M-W 385,000 p=0,146	77,46 (58,92 – 96,00) 54,28 (38,11 – 70,45)	2,210	0,137	1*** 1,63 (0,85 – 3,16)
<b>Afectación Pulmonar</b> Unilateral Bilateral	48,74 48,63  U de M-W 250,000 p=0,860	70,25 (56,44 – 84,07) 58,57 (30,90 – 86,24)	0,049	0,825	1*** 1,11 (0,43 – 2,84)

Variable	Comparación media global	Estimación media de supervivencia meses (IC-95%) **	Log Rank		RR (IC 95%)‡
			Chi <sup>2</sup>	p	
<b>Abordaje Quirúrgico de la Metástasis Pulmonar</b> Toracotomía Videotoracoscopia	50,33 47,40  U de M-W 586,000 p=0,412	69,48 (51,97 – 86,99) 65,82 (49,19 – 82,46)	0,164	0,686	1*** 1,13 (0,62 – 2,08)
<b>Número de Metástasis Pulmonares Resecadas</b> 1 > 1	47,68 51,50  U de M-W 439,500 p=0,263	71,59 (55,66 – 87,52) 61,58 (44,99 – 78,18)	0,006	0,938	1*** 1,03 (0,53 – 1,98)
<b>Tamaño MTX Resecada</b> < 3 cm ≥ 3 cm	42,33 56,48  U de M-W 518,500 p=0,117	58,57 (44,18 – 72,97) 74,68 (56,41 – 92,94)	0,790	0,374	1*** 0,76 (0,41 – 1,40)
<b>Margen Libre de la Metástasis Pulmonar</b> Sí No	49,52 20,50  U de M-W 27,000 p=0,160	69,97 (56,97 – 82,96) 20,50 (14,26 – 26,74)	0,740	0,390	1*** 2,36 (0,31 – 17,85)
<b>Anatomía Patológica Ganglio de la Metástasis Pulmonar</b> Con Linfadenectomía (N0+N1+N2) Sin Linfadenectomía (Nx)	56,79 46,81  U de M-W 347,000 p=0,355	75,71 (46,78 – 104,65) 64,76 (51,70 – 77,83)	0,260	0,610	1*** 1,22 (0,56 – 2,64)
<b>Recidiva Pulmonar</b> No Sí	51,88 46,27  U de M-W 622,000 p=0,705	78,15 (57,37 – 98,93) 59,06 (45,06 – 73,05)	1,038	0,308	1*** 1,38 (0,74 – 2,58)

Ambos grupos de edad presentan cifras de supervivencia media similares, rondando los 65 meses, aunque son ligeramente superiores en el grupo de pacientes mayores de 65 años.

Aunque los pacientes varones parecen presentar mejor supervivencia que las mujeres (75,57 meses; IC 95%: 58,54 – 92,61), el sexo no se ha mostrado como factor pronóstico en nuestra serie.

Ni la localización del tumor primario ( $p= 0,445$ ) ni la estadificación ganglionar postquirúrgica del mismo ( $p= 0,156$ ) han mostrado diferencias significativas en la supervivencia, aunque aquellos pacientes con tumores localizados en colon y sin afectación ganglionar presentan una supervivencia claramente mayor.

Los pacientes en los que el intervalo comprendido entre la intervención del tumor primario y el diagnóstico de la metástasis pulmonar fue mayor de 36 meses presentaron una supervivencia global media de 75,57 meses (IC 95% 57,57 – 93,57), mayor que aquellos en los que el intervalo fue menor de 36 meses (62,29 meses; IC 95% 46,79 – 77,79). Sin embargo las diferencias no fueron significativas ( $p= 0,116$ ).

La presencia de metástasis en un solo pulmón se asocia en nuestra serie a mayor supervivencia (70,25 meses; IC 95%: 56,44 – 84,07) cuando se comparan con aquellos pacientes que presentan lesiones en ambos pulmones (58,57 meses; IC 95%: 30,90 – 86,24).

Las cifras de supervivencia global media son similares, oscilando entre los 65 y los 70 meses, en los pacientes intervenidos por toracotomía frente a los que lo fueron por videotoroscopia, con diferencias no significativas ( $p= 0,686$ ).

Los pacientes a los que se les resecó una única metástasis pulmonar presentan una supervivencia mayor que aquellos con más de una lesión resecada, con una supervivencia global media de 71,59 meses (IC 95% 55,66 – 87,52) frente a los 61,58 meses (44,99 – 78,18), con unos valores de  $p$  muy alejados de la significación estadística ( $p=0,938$ ).

La resección de lesiones de 3 o más centímetros se asocia en nuestra serie a mejor supervivencia (74,68 meses; IC 95%: 56,41 – 92,94) que cuando las lesiones son menores de dicho tamaño, aunque las diferencias no son significativas ( $p= 0,374$ ).

La supervivencia es claramente mayor en aquellos pacientes con resección completa de la metástasis al compararlos con aquellos en los que presentaron afectación del borde de resección (69,97 meses frente a 20,50 meses), aunque las diferencias no fueron significativas ( $p= 0,390$ ).

Aquellos pacientes en los que se realizó linfadenectomía asociada a la metastasectomía pulmonar presentan una supervivencia global media ligeramente superior (75,71 meses; IC 95% 46,78 – 104,65) que aquellos en los que únicamente se realizó la metastasectomía (64,76 meses; IC 95% 51,70 – 77,83).

Los pacientes que no tuvieron recidiva a nivel pulmonar tras la metastasectomía presentaron mejores cifras de supervivencia global media (78,15 meses; IC 95% 57,37 – 98,93) que los pacientes que presentaron nuevas lesiones pulmonares tras la resección (59,06 meses; IC 95% 45,06 – 73,05). Sin embargo las diferencias no son estadísticamente significativas ( $p= 0,308$ ).

Se introdujeron todas las variables en el modelo de análisis multivariable, pero ninguna de ellas permaneció significativa dentro del modelo Stepwise hacia delante.

### *V.5.3 GRUPO 3: METASTASIS HEPATICAS Y PULMONARES*

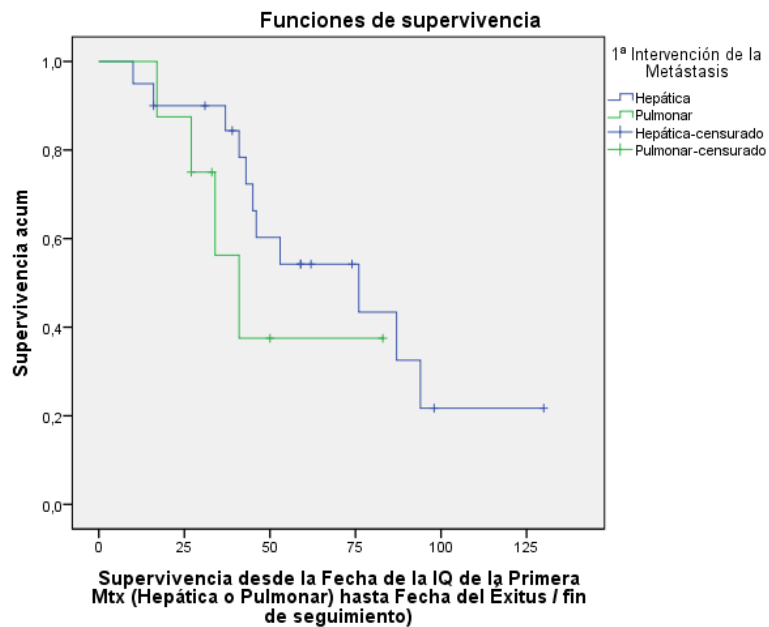
En aquellos pacientes intervenidos de ambas metástasis, la supervivencia global media estimada es de 51 meses  $\pm$  28,64 (mediana 44). La estimación de supervivencia a 3, 5 y 10 años es del 81,2%, 49,3% y 20,6% respectivamente.

Se ha analizado la posible influencia del orden de aparición de las metástasis, así como del intervalo entre la primera metastasectomía y el diagnóstico de la segunda metástasis.



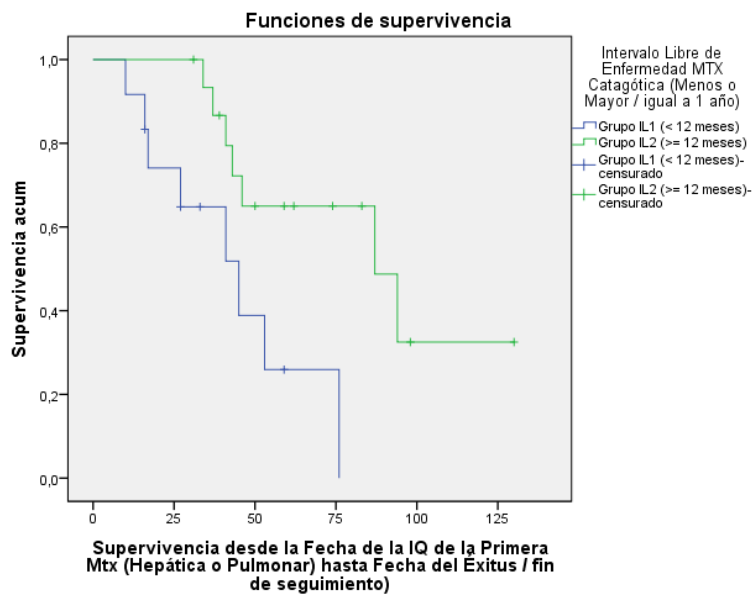
En 21 pacientes se resecó en primer lugar la metástasis hepática, observándose mejor supervivencia que en aquellos casos donde la primera metástasis intervenida fue la pulmonar. Sin embargo, no se han encontrado diferencias significativas entre los grupos.

**Figura 1:** Curva de supervivencia global según la localización de la primera metástasis intervenida.



Se han establecido dos subgrupos al determinar los meses transcurridos desde la intervención quirúrgica de la primera metástasis y el diagnóstico de la segunda metástasis. En el 41,4% (12 casos) el intervalo entre ambos eventos fue menor de 12 meses, presentando peor supervivencia con diferencias significativas (RR 0,25; IC 0,08-0,79).

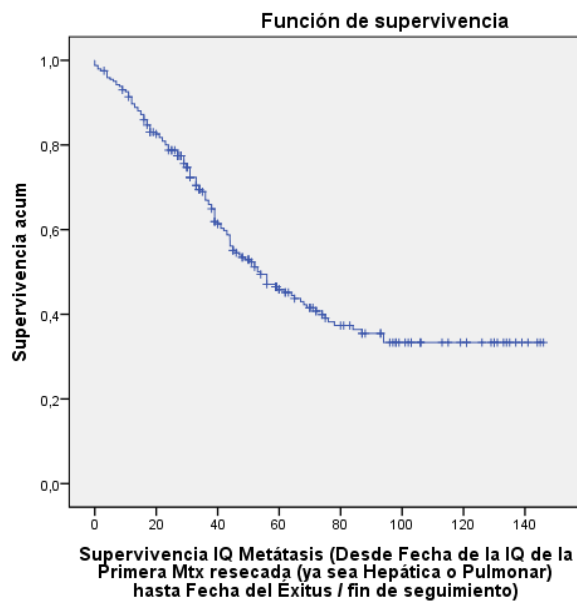
**Figura 2:** Curva de supervivencia global dependiendo del intervalo desde la primera metastasectomía al diagnóstico de la segunda metástasis.



#### V.5.4 GLOBAL:

La supervivencia global media estimada de la serie es de 74,5 meses (IC 95% 66,7 - 82,2), con una mediana de 54 meses. La estimación de supervivencia a 3, 5 y 10 años es de 66,9%, 45,8% y 33,3% respectivamente.( Figura 3)

**Figura 3:** Curva de supervivencia global.



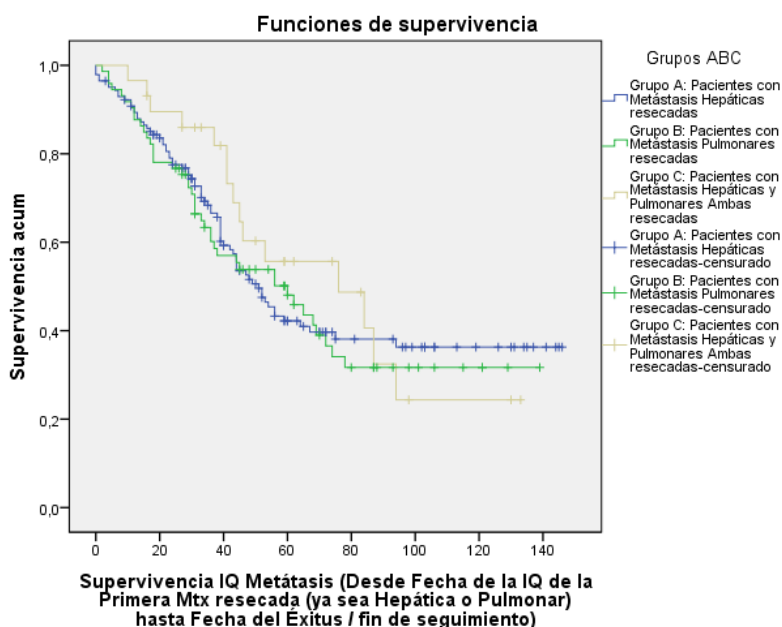
En la siguiente tabla se muestran los datos de supervivencia tanto de la serie global como de los diferentes grupos de manera individual.

**Tabla10:** *Supervivencia global de la serie y grupos.*

	<i>Global</i>	<i>MTX hepáticas</i>	<i>MTX pulmonares</i>	<i>Ambas MTX</i>
<b>Estimación media de supervivencia (IC-95%)</b>	74,5 meses (66,7 - 82,2)	47,8 meses (41,9 – 53,8)	48,7 meses (41,0 – 56,5)	51,0 meses (44,5 – 60,8)
<b>Mediana</b>	54,00	39,00	38,00	44,00
<b>Supervivencia</b>				
3 años	66,9%	66,7%	63,3%	81,2%
5 años	45,8%	42,5%	48,0%	49,3%
10 años	33,3%	36,5%	31,7%	20,6%

Según muestra la tabla, el grupo de pacientes operados de ambas metástasis presenta mejores cifras de supervivencia. Sin embargo, cuando comparamos los diferentes grupos entre sí (metástasis hepáticas, metástasis pulmonares y ambas metástasis), no se encuentran diferencias en la supervivencia global media entre ellos, con valores muy alejados de la significación. Estos resultados quedan reflejados en la curva de supervivencia y en la tabla que se muestran a continuación.

**Figura 4:** *Curva de supervivencia global de los grupos.*



**Tabla 11:** Comparación de supervivencia por grupos.

<i>Variable</i>	<i>Casos *</i>	<i>Log Rank</i>		<i>RR (IC 95%)‡</i>	<i>p</i>
		Chi <sup>2</sup>	p		
<b>Grupos</b>					
Grupo A - Hepático	142			1**	
Grupo B - Pulmonar	73			1.06 (0.72-1.54)	0.782
Grupo C - Ambas	29			0.82 (0.47-1.43)	0.484
Total	244				
<b>Comparaciones por pares</b>					
Grupo A CON Grupo B		0.081	0.776		
Grupo A CON Grupo C		0.496	0.481		
Grupo B CON Grupo C		0.757	0.384		

\* Número de casos con datos de supervivencia

\*\*\* Categoría de referencia

‡ Riesgo relativo crudo por Regresión de Cox univariable

# VI. DISCUSIÓN

En ausencia de estudios randomizados que comparen el tratamiento quirúrgico del cáncer colorectal metastático con otros tratamientos, a día de hoy se puede considerar la cirugía como una opción terapéutica efectiva y segura. En nuestra serie hemos obtenido unas cifras de supervivencia a 5 años que oscilan entre el 42,5% y el 49,3% entre los diferentes grupos a estudio, comparables a las obtenidas por otros grupos<sup>(89, 90)</sup>.

Los resultados obtenidos pueden estar influenciados por las limitaciones asociadas a un tamaño muestral pequeño y al hecho de tratarse de un estudio retrospectivo. Por otro lado, aunque los criterios de reseccabilidad y la técnica quirúrgica aplicados por los servicios de Cirugía General y Torácica hayan sido uniformes, no puede garantizarse esto mismo en relación a la administración de tratamiento complementario con quimioterapia/radioterapia, ya que al ser pacientes que provienen de diferentes comunidades autónomas, han sido evaluados por diferentes servicios de Oncología. Es posible que esto haya podido influir de alguna manera en la supervivencia y/o en la recurrencia.

## **VI.1 METASTASIS HEPATICAS.**

En los últimos años se han producido importantes avances en el manejo de las metástasis hepáticas de cáncer colorrectal, principalmente a nivel del tratamiento oncológico, las técnicas de radiología intervencionista y la cirugía. La aplicación de un tratamiento multidisciplinario ha permitido aumentar la tasa de reseccabilidad al 20-30%, obteniendo supervivencias a 5 años del 35-50%<sup>(91, 92)</sup>. En esta serie la supervivencia a los 5 años obtenida ha sido del 42,5%.

Los factores que se han relacionado con un mal pronóstico en los pacientes con metástasis hepáticas son: múltiples metástasis, diámetro mayor de 5cm, presentación sincrónica con el tumor primario, afectación ganglionar en el tumor primario y niveles de antígeno carcinoembrionario elevados<sup>(23, 44)</sup>. Estos factores vienen recogidos en el índice de Fong, escala de valor pronóstico reconocido que permite estimar el riesgo de recidiva y supervivencia postoperatoria<sup>(33)</sup>.

El valor pronóstico de la afectación ganglionar ha sido confirmado en este trabajo. Hemos observado menor supervivencia con resultados estadísticamente significativos si los ganglios linfáticos del tumor primario eran positivos, manteniéndose la significación tras el análisis multivariable.

El tamaño de la metástasis ha sido considerado como factor de mal pronóstico en diferentes series, tomando como referencia de mal pronóstico diferentes cifras (5<sup>(92)</sup>, 8<sup>(93)</sup> o 10cm<sup>(94)</sup>). En este trabajo se ha analizado la supervivencia distribuyendo a los pacientes en dos grupo según la metástasis fuera mayor o menor de 5cm. Hemos observado que la supervivencia ha sido menor en aquellos pacientes con lesiones mayores de 5 cm, aunque los resultados no han sido significativos. Esto concuerda con lo publicado por otros autores, que tampoco encontraron diferencias significativas en el tamaño tumoral mayor o menor de 5 cm<sup>(95)</sup>.

Asimismo hemos obtenido menor supervivencia en los pacientes a los que se les reseco más de una metástasis, aunque los resultados no han sido significativos. Otros estudios han establecido como factor de mal pronóstico la presencia de más de 3<sup>(96)</sup>, más de 4<sup>(33)</sup> o incluso más de 8 metástasis<sup>(97)</sup>. En un futuro podríamos intentar definir el número exacto de metástasis múltiples a partir del cual se pudiesen obtener resultados significativos.

La afectación de los márgenes de resección es otro factor de mal pronóstico definido<sup>(44, 91, 98)</sup>. El margen mínimo necesario en una resección ha generado polémica, llegándose a considerar una resección oncológica cuando existía al menos 1 cm de tejido hepático sano<sup>(99, 100)</sup>. Sin embargo, según diferentes estudios parece que la amplitud del margen de resección no influye sobre la supervivencia global, siempre y cuando sea negativo<sup>(46, 89, 101, 102)</sup>.

En esta serie los pacientes con afectación R2 presentaron una peor supervivencia frente a aquellos con resección completa, existiendo diferencias significativas. La supervivencia fue menor en aquellos pacientes con afectación microscópica (R1) frente a la resección R0, aunque las diferencias no fueron significativas. Estos datos coinciden con los publicados por Ayez en 2012, donde se observa que en aquellos pacientes que no reciben tratamiento neoadyuvante ni adyuvante con quimioterapia

asociado a la metastasectomía hepática, existen diferencias significativas en la supervivencia global entre las resecciones R1 y las R0, presentando estas últimas mayor supervivencia<sup>(103)</sup>. Esto contrasta con otros estudios donde se han obtenido cifras de supervivencia similares a 5 años en pacientes con resecciones R0 y R1, existiendo únicamente mayor índice de recidiva intrahepática en aquellos pacientes con afectación microscópica<sup>(42)</sup>.

La localización del tumor primario a nivel rectal fue considerada por Adam<sup>(94)</sup> en 2004 como factor de mal pronóstico y posteriormente defendida por Figueras<sup>(104)</sup> en 2007. Basándonos en esto, hemos dividido los pacientes en este trabajo según presentasen la neoplasia en colon o recto. En esta serie de pacientes, la localización del tumor primario (colon vs recto) no ha sido un factor de mal pronóstico estadísticamente significativo, y no hemos podido demostrar su influencia sobre la supervivencia.

En algunas series la edad ha sido considerada como factor de mal pronóstico<sup>(92, 105, 106)</sup>, sin embargo en este trabajo no se ha mostrado como un factor que influya en la supervivencia. Por otro lado, tampoco el sexo ha sido un factor de mal pronóstico estadísticamente significativo en esta serie, coincidiendo con lo publicado por otros grupos<sup>(92, 104, 107)</sup>.

Según diferentes estudios, parece que la quimioterapia neoadyuvante no aporta beneficios en la supervivencia a largo plazo ni en la supervivencia libre de enfermedad<sup>(58,108,109)</sup>. A pesar de esto, la respuesta anatomopatológica al tratamiento con quimioterapia administrada antes de la metastasectomía se ha mostrado en algunos estudios como un buen predictor de la evolución<sup>(98)</sup>.

Por otro lado, la quimioterapia adyuvante tras la metastasectomía parece aumentar la supervivencia libre de enfermedad, aunque no está demostrado que aumente la supervivencia global<sup>(110-112)</sup>. En nuestro caso hemos observado mejor supervivencia en aquellos pacientes en los que se administró quimioterapia adyuvante tras la metastasectomía, con diferencias que tienden a la significación. El tamaño de la muestra y la heterogeneidad de los pacientes y tratamientos recibidos no han permitido el análisis detallado de este hallazgo.



## VI.2 METASTASIS PULMONARES.

La metastasectomía pulmonar es un procedimiento ampliamente extendido, a pesar de que la evidencia de los beneficios que aporta en la supervivencia y calidad de vida se basa únicamente en series de casos. Intentando demostrar que las ventajas pueden ser debidas más a la selección de los candidatos al tratamiento quirúrgico que a la propia cirugía en sí, se inició en 2010 en Gran Bretaña el estudio PulMiCC<sup>(113)</sup> en el que se aleatoriza a los pacientes en el grupo de cirugía o en el de seguimiento estrecho sin intervención quirúrgica.

Hasta que se publiquen los resultados de dicho estudio, la mayor evidencia hasta el momento la aporta una revisión sistemática y metaanálisis de 2925 pacientes publicada por Gonzalez<sup>(114)</sup> en 2013. En ella se muestra que los factores que influyen negativamente sobre la supervivencia son: la presencia de metástasis pulmonares múltiples, niveles elevados de CEA preoperatorio, un intervalo entre el tumor colorectal y la metástasis menor de 3 años y la afectación de ganglios mediastínicos y/o hiliares. Estos hallazgos coinciden con los publicados en otras revisiones sistemáticas publicadas entre 2007 y 2010<sup>(86, 115, 116)</sup>.

La supervivencia a 5 años obtenida en esta serie ha sido del 48%, encontrándose dentro del rango de lo publicado en los últimos diez años, que oscila entre el 27% publicado por Vogelsang en 2004 y el 68% publicado por Watanabe en 2009, según lo recogido en el metaanálisis de González<sup>(114)</sup>.

En nuestra serie hemos observado menor supervivencia en aquellos pacientes en quienes el diagnóstico de metástasis pulmonares se produjo menos de 36 meses después de ser tratado el tumor primario, en aquellos a los que se resecó más de una metástasis y en los que presentaron un CEA premetastasectomía mayor de 5ng/ml, aunque no se han observado diferencias estadísticamente significativas.

La afectación ganglionar mediastínica se ha mostrado como un factor de mal pronóstico en múltiples estudios en los que la metastasectomía se realizaba de forma sistemática<sup>(117-119)</sup>. En nuestros pacientes se realizó linfadenectomía únicamente en aquellos casos en los que existía una sospecha de afectación ganglionar en los

hallazgos preoperatorios o intraoperatorios. Esto limita el número de casos a 14, lo que no permite sacar conclusiones sobre la repercusión en la supervivencia que tiene la presencia de adenopatías positivas.

En la mayoría de las series no se considera el tamaño de la metástasis como un factor que afecte a la supervivencia, e incluso no es estudiado en varias de ellas<sup>(86)</sup>. En nuestra serie, en contra de lo esperado, los pacientes con lesiones mayores de 3 centímetros presentaban mejor supervivencia, aunque los resultados no eran significativos. Quizá en aquellos pacientes con lesiones de pequeño tamaño el diagnóstico se realizó muy precozmente, existiendo la posibilidad de que, tanto en las pruebas diagnósticas como en la intervención quirúrgica, no fuesen detectadas otras micrometástasis asociadas.

Uno de los factores pronóstico definidos por el Registro Internacional de Metástasis es la afectación de los márgenes de resección<sup>(81)</sup>. Hemos encontrado una diferencia clara en la supervivencia a favor de aquellos pacientes con resección completa, aunque sin ser estadísticamente significativa. Únicamente dos pacientes presentaron bordes afectados tras la extirpación de la lesión, por lo que el escaso tamaño muestral puede justificar el hecho de no encontrar diferencias significativas.

Al igual que en otros estudios<sup>(114, 115, 120)</sup>, no hemos identificado el sexo ni la edad como factores pronóstico.

La vía de abordaje de las metástasis pulmonares continúa siendo controvertida. Clásicamente se ha defendido la toracotomía como la opción ideal ya que permite la palpación pulmonar y la detección de lesiones de pequeño tamaño no detectables por pruebas de imagen<sup>(81, 121, 122)</sup>. Sin embargo, la mayor precisión diagnóstica de las nuevas pruebas de imagen asociado a la menor morbilidad asociada a la videotoracoscopia, permiten considerarla como una buena opción terapéutica. Se han publicado diferentes trabajos que muestran resultados similares en términos de supervivencia a largo plazo en pacientes operados por videotoracoscopia<sup>(123, 124)</sup>, lo que coincide con los resultados observados en nuestra serie.

### VI.3 METASTASIS HEPATICAS Y PULMONARES.

La presencia de metástasis hepáticas resecaadas antes de la metastasectomía pulmonar y su posible influencia en la supervivencia sigue siendo un tema debatido. Existen trabajos que concluyen que se trata de un factor pronóstico que disminuye la supervivencia<sup>(87, 125)</sup>, mientras que en otros no se observan diferencias<sup>(88, 126, 127)</sup>.

Es difícil comparar la supervivencia entre los diferentes estudios, ya que en algunos ésta se calcula desde la cirugía del tumor primario, en otros desde la primera metastasectomía (sea hígado o pulmón) y en otros desde la primera metastasectomía pulmonar<sup>(126)</sup>.

En nuestra serie, en contra de lo publicado por otros grupos<sup>(128, 129)</sup>, presentaron mejor supervivencia aquellos pacientes que fueron intervenidos en primer lugar de metástasis pulmonar. Los resultados no son concluyentes, ya que este subgrupo representa el 10,3% de nuestros pacientes operados de ambas metástasis.

Coincidiendo con lo reflejado en otras series<sup>(130, 131)</sup>, hemos observado una menor supervivencia en aquellos pacientes en los que el desarrollo de la segunda metástasis se produjo en los doce meses posteriores a la primera metastasectomía. Parece lógico pensar que cuanto más agresivo sea el tumor, menor será el intervalo entre ambas lesiones y mayor la capacidad de presentar metástasis a otros niveles, lo que podría tener un efecto negativo sobre la supervivencia.

La supervivencia global a 5 años del 49,3% es similar a las referidas en otras publicaciones<sup>(90,132)</sup>. En este trabajo no hemos observado diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la supervivencia entre aquellos pacientes intervenidos de metástasis en una localización (hígado o pulmón) frente a los intervenidos en ambas, demostrándose la hipótesis planteada al inicio del estudio. Este resultado puede deberse a que se trata de pacientes seleccionados, ya que tanto el comportamiento biológico del tumor como las características del propio enfermo han permitido que sea candidato a cirugía en ambas ocasiones. Aunque esto fuera así, consideramos que debe ser una opción terapéutica a tener en cuenta dados los buenos resultados obtenidos.

Recientemente se han publicado algunos trabajos que defienden que los avances en el tratamiento quimioterápico y las técnicas quirúrgicas permiten obtener cifras de supervivencia similares en pacientes afectados de metástasis en ambas localizaciones frente a aquellos con metástasis únicamente en hígado o pulmón<sup>(133, 134)</sup>, coincidiendo con lo defendido en el presente estudio. Andres y colaboradores<sup>(133)</sup> publicaron los resultados obtenidos al comparar la supervivencia entre aquellos pacientes diagnosticados e intervenidos únicamente de metástasis hepáticas, aquellos intervenidos de metástasis hepáticas y pulmonares, y aquellos diagnosticados de ambas metástasis pero intervenidos únicamente de las hepáticas. La supervivencia a los 5 años fue similar al comparar los dos primeros grupos, pero peor para el tercer grupo. Probablemente esto último sea debido a que la progresión tumoral no permitió la intervención a nivel pulmonar. Aún así, parece que un tratamiento quirúrgico agresivo asociado a quimioterapia, e incluso a otros tratamientos complementarios como la radiofrecuencia, parece ofrecer beneficios en la supervivencia en pacientes con carcinoma colorrectal metastático.

# VII. CONCLUSIONES

Podemos obtener las siguientes conclusiones de este estudio:

1. La cirugía de resección de las metástasis hepáticas y pulmonares del cáncer colorrectal es una opción terapéutica efectiva en términos de supervivencia en pacientes seleccionados, incluso en aquellos que presentan lesiones en ambas localizaciones.
2. Las cifras de supervivencia a 5 años obtenidas en los pacientes intervenidos de ambas metástasis son similares a aquellas observadas en los pacientes intervenidos de metástasis en una única localización.
3. En los pacientes intervenidos de ambas metástasis, el orden de aparición de las mismas no parece influir en la supervivencia. Sin embargo, cuando en intervalo entre la primera metastasectomía y la aparición de la segunda metástasis es menor de un año, la supervivencia es menor.
4. En la metastasectomía hepática los factores que empeoran el pronóstico son: la afectación ganglionar del tumor primario, la afectación macroscópica del borde de resección de la metástasis y la presencia de 3 o más factores en el índice de Fong.
5. En la metastasectomía pulmonar, parece que la videotoracoscopia puede ser una buena opción terapéutica si se realiza una resección completa de las lesiones.

# BIBLIOGRAFIA

1. Parrilla P, Landa JI. Cirugía AEC. Manual de la Asociación Española de Cirujanos. Ed. Médica Panamericana, 2010.
2. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer Statistics 2012. CA Cancer J Clin 2012; 62(1): 10-29.
3. Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global cancer statistics. CA Cancer J Clin 2011; 61(2):69-90.
4. Center MM, Jemal A, Ward E. International trends in colorectal cancer incidence rates. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2009; 18(6):1688-94.
5. Nelson H, Petrelli N, Carlin A, et al. Guidelines 2000 for colon and rectal cancer surgery. J Natl Cancer Inst 2001; 93(8):583-96.
6. Pohl C, Hombach A, Kruis W. Chronic inflammatory bowel disease and cancer. Hepatogastroenterology 2000; 47(31):57-70.
7. Pickhardt PJ, Hassan C, Halligan S, et al. Colorectal cancer: CT colonography and colonoscopy for detection - Systematic review and meta-analysis. Radiology 2011; 259(2):393-405.
8. NCCN Clinical practice guidelines in Oncology: Colon cancer. Disponible en [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/colon.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/colon.pdf).
9. Otchy D, Hyman NH, Simmang C, et al. Practice Parameters for Colon Cancer. Dis Colon Rectum 2004; 47:1269-84.
10. Torricelli P. Rectal cancer staging. Surg Oncol 2007; 16(Suppl 1):S49-50.
11. Kuhry E, Schwenk W, Gaupset R, et al. Long-term outcome of laparoscopic surgery for colorectal cancer: a cochrane systematic review of randomised controlled trials. Cancer Treat Rev 2008; 34(6):498-504.
12. Lacy AM, García-Valdecasas JC, Delgado S, et al. Laparoscopy- assisted colectomy versus open colectomy for treatment of non-metastatic colon cancer: a randomised trial. Lancet 2002; 359:2224-9.
13. Hashizume M, Shimada M, Tomikawa M, et al. Early experiences of endoscopic procedures in general surgery assisted by a computer-enhanced surgical system. Surg Endosc 2002; 16:1187-91.
14. Deutsch GB, Sathyanarayana SA, Gunabushanam V, et al. Robotic vs. laparoscopic colorectal surgery: an institutional experience. Surg Endosc 2012; 26(4):956-63.



15. Antoniou SA, Antoniou GA, Koch OO, et al. Robot-assisted laparoscopic surgery of the colon and rectum. *Surg Endosc* 2012; 26(1):1-11.
16. NCCN Clinical practice guidelines in Oncology: Rectal Cancer [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/rectal.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/rectal.pdf). Junio 2012.
17. Biagi JJ, Raphael MJ, Mackillop WJ, et al. Association between time of initiation of adjuvant chemotherapy and survival in colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2011; 305(22):2335-42.
18. Des Guetz G, Uzzan B, Morere JF, et al. Duration of adjuvant chemotherapy for patients with non-metastatic colorectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 20(1):CD007046.
19. Sauer R, Becker H, Hohenberger W, et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med* 2004; 351:1731-40.
20. Sauer R, Liersch T, Merkel S, et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer: results of the German CAO/ARO/AIO-94 randomized phase III trial after a median follow-up of 11 years. *J Clin Oncol* 2012; 30(16):1926-33.
21. Mahmoud N, Bullard Dunn K. Metastasectomy for Stage IV Colorectal Cancer. *Dis Colon Rectum* 2010; 53(7):1080-92.
22. Meyerhardt JE, Mayer RJ. Systemic therapy for colorectal cancer. *N Engl J Med* 2005; 352:476-87.
23. Adam R, Hoti E, Bredt LC. Estrategias oncoquirúrgicas en el cáncer hepático metastásico. *Cir Esp* 2011; 89(1):10-9.
24. Chen F, Hanaoka N, Sato K, et al. Prognostic factors of pulmonary metastasectomy for colorectal carcinomas. *World J Surg* 2009; 33:505-11.
25. Robinson B, Rice T, Strong S, et al. Is resection of pulmonary and hepatic metastases warranted in patients with colorectal cancer? *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999; 117:66-76.
26. Woodington GF, Waugh JM. Results of resection of metastatic tumors of the liver. *Am J Surg* 1963; 105:24-9.
27. Manfredi S, Lepage C, Hatem C, et al. Epidemiology and management of liver metastases from colorectal cancer. *Ann Surg* 2006; 244:254-9.
28. Ward J, Robinson PJ, Guthrie JA, et al. Liver metastases in candidates for hepatic resection: comparison of helical CT and gadolinium- and SPIO-enhanced MR imaging. *Radiology* 2005; 237(1):170-80.

29. Charnsangavej C, Clary B, Fong Y, et al. Selection of patients for resection of hepatic colorectal metastases: Expert Consensus Statement. *Ann Surg Oncol* 2006; 13(10):1261-8.
30. Patel S, McCall M, Ohinmaa A, et al. Positron emission tomography/computed tomographic scans compared to computed tomographic scans for detecting colorectal liver metastases. A systematic review. *Ann Surg* 2011; 253(4):666-71.
31. Ramos E, Martínez L, Gámez C, et al. Utilidad de la PET-TC en la estadificación previa a la cirugía por metástasis hepáticas de carcinoma colorrectal. *Cir Esp* 2008; 84(2):71-7.
32. Spatz J, Holl G, Sciuk J, et al. Neoadjuvant chemotherapy affects staging of colorectal liver metastases - a comparison of PET, CT and intraoperative ultrasound. *Int J Colorectal Dis* 2011; 23(2):165-71.
33. Fong Y, Fortner J, Sun RL, et al. Clinical score for predicting recurrence after hepatic resection for metastatic colorectal cancer. Analysis of 1001 consecutive cases. *Ann Surg* 1999; 230(3):309-21.
34. Ito K, Govindarajan A, Ito H, et al. Surgical treatment of hepatic colorectal metastasis: Evolving role in the setting of improving systemic therapies and ablative treatments in the 21st century. *Cancer J* 2010; 16(2):103-10.
35. Khatri VP, Petrelli NJ, Belghiti J. Extending the frontiers of surgical therapy for hepatic colorectal metastases: is there a limit? *J Clin Oncol* 2005; 23(33):8490-9.
36. Elias D, Liberale G, Vernerey D, et al. Hepatic and Extrahepatic Colorectal Metastases: When Resectable, Their Localization Does Not Matter, But Their Total Number Has a Prognostic Effect. *Ann Surg Oncol* 2005; 12(11):900-9.
37. Adam R, de Haas RJ, Wicherts DA, et al. Concomitant Extrahepatic Disease in Patients With Colorectal Liver Metastases. When Is There a Place for Surgery? *Ann Surg* 2011; 253:349-59.
38. Rodgers M, McCall J. Surgery for colorectal liver metastases with hepatic lymph node involvement: a systematic review. *Br J Surg* 2000; 87(9):1142-55.
39. Adam R, de Haas RJ, Wicherts DA, et al. Is hepatic resection justified after chemotherapy in patients with colorectal liver metastases and lymph node involvement? *J Clin Oncol* 2008; 26(22):3672-80.

40. Wakai T, Shirai Y, Sakata J, et al. Hepatic lymph node dissection provides a survival benefit for patients with nodal disease of colorectal carcinoma liver metastases. *Hepatogastroenterology* 2009; 56(89):186-90.
41. Simmonds PC, Primrose JN, Colquitt JL, et al. Surgical resection of hepatic metastases from colorectal cancer: a systematic review of published studies. *Br J Cancer* 2006; 94(7):982-99.
42. de Haas RJ, Wicherts DA, Flores E, et al. R1 resection by necessity for colorectal liver metastases. Is it still a contraindication for surgery? *Ann Surg* 2008; 248(4):626-37.
43. Celinski SA, Gamblin TC. Hepatic resection nomenclature and techniques. *Surg Clin North Am* 2010; 90(4):737-48.
44. Agrawal S, Belghiti J. Oncologic resection for malignant tumors of the liver. *Ann Surg* 2011; 253(4):656-65.
45. Gold JS, Are C, Komprat P, et al. Increased use of parenchymal-sparing surgery for bilateral liver metastases from colorectal cancer is associated with improved mortality without change in oncologic outcome. Trends in treatment over time in 440 patients *Ann Surg* 2008; 247(1):109-17.
46. Pawlik TM, Scoggins CR, Zorzi D, et al. Effect of surgical margin status on survival and site of recurrence after hepatic resection for colorectal metastases. *Ann Surg* 2005; 241(5):715-22.
47. Figueras J, Burdio F, Ramos E, et al. Effect of subcentimeter nonpositive resection margin on hepatic recurrence in patients undergoing hepatectomy for colorectal liver metastases. Evidences from 663 liver resections. *Ann Oncol* 2007; 18(7):1190-5.
48. Belghiti, Hiramatsu K, Benoist S, et al. Seven hundred forty-seven hepatectomies in the 1990s: an update to evaluate the actual risk of liver resection. *J Am Coll Surg* 2000; 191(1):38-46.
49. Fong Y, Gonen M, Rubin D, et al. Long-term survival is superior after resection for cancer in high-volume centers. *Ann Surg* 2005; 242(4):540-7.
50. Chowdhury MM, Dagash H, Pierro A. A sytematic review of the impact of volume of surgery and specialization on patient outcome. *Brit J Surg* 2007; 94(2):145-61.

51. de Jong MC, Pulitano C, Ribero D, et al. Rates and patterns of recurrence following curative intent surgery for colorectal liver metastases. An international multi-institutional analysis of 1669 patients. *Ann Surg* 2009; 250(3): 440-8.
52. Azoulay D, Andreani P, Maggi U, et al. Combined liver resection and reconstruction of the supra-renal vena cava: the Paul Brousse experience. *Ann Surg* 2006; 244(1):80-8.
53. Wicherts DA, Miller R, de Haas RJ, et al. Long-term results of two-stage hepatectomy for irresectable colorectal cancer liver metastases. *Ann Surg* 2008; 28:994-1005.
54. Nguyen KT, Gamblin TC, Geller DA. World review of laparoscopic liver resection - 2804 patients. *Ann Surg* 2009; 250(5):831-41.
55. Abdalla EK, Vauthey JN, Ellis LM, et al. Recurrence and outcomes following hepatic resection, radiofrequency ablation, and combined resection/ablation for colorectal liver metastases. *Ann Surg* 2004; 239(6): 818-27.
56. Hewes JC, Dighe S, Morris RW, et al. Preoperative chemotherapy and the outcome of liver resection for colorectal metastases. *World J Surg* 2007; 31(2):353-64.
57. Zorzi D, Laurent A, Pawlik TM, et al. Chemotherapy-associated hepatotoxicity and surgery for colorectal liver metastases. *Br J Surg* 2007; 94(3):274-8.
58. Adam R, Bhangui P, Poston G, et al. Is perioperative chemotherapy useful for solitary, metachronous, colorectal liver metastases? *Ann Surg* 2010; 252(5):774-87.
59. Lehmann K, Rickenbacher A, Weber A, et al. Chemotherapy before liver resection of colorectal metastases: friend or foe? *Ann Surg* 2012; 255(2):237-47.
60. Adam R, Wicherts DA, de Haas RJ, et al. Complete pathologic response after preoperative chemotherapy for colorectal liver metastases: myth or reality? *J Clin Oncol* 2008; 26(10):1635-41.
61. Tanaka K, Takakura H, Takeda K, et al. Importance of complete pathologic response to prehepatectomy chemotherapy in treating colorectal cancer metastases. *Ann Surg* 2009; 250(6):935-42.
62. Kemeny N. The management of resectable and unresectable liver metastases from colorectal cancer. *Curr Opin Oncol* 2010; 22:364-73.
63. Rodriguez-Sanjuan JC. Tratamiento quirúrgico de las metástasis hepáticas de origen colorrectal. *Rev Cancer* 2011; 25(3).

64. Adam R, Pascal G, Castaing D, et al. Tumor progression while on chemotherapy: a contraindication to liver resection for multiple colorectal metastases? *Ann Surg* 2004; 240(6):1052-64.
65. Neumann UP, Thelen A, Röcken C, et al. Nonresponse to pre-operative chemotherapy does not preclude long-term survival after liver resection in patients with colorectal liver metastases. *Surgery* 2009; 146(1):52-9.
66. Nelson R, Freels S. Quimioterapia complementaria de la arteria hepática para pacientes sometidos a resección o ablación del cáncer colorrectal con metástasis hepática. En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2008 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. [acceso Junio 2012].
67. López-Ben S, Figueras J, Lama C, et al. Resultados clínicos de la utilización de la oclusión portal preoperatoria en el tratamiento quirúrgico de las metástasis hepáticas. *Cir Esp* 2001; 70:152-6.
68. Makuuchi M, Le Thai B, Takayasu K, et al. Preoperative portal embolization to increase safety of major hepatectomy for hilar bile duct carcinoma: a preliminary report. *Surgery* 1990; 107(5):521-7.
69. Abulkhir A, Limongelli P, Healey AJ, et al. Preoperative portal vein embolization for major liver resection. A meta-analysis. *Ann Surg* 2008; 247:49-57.
70. Corrêa D, Schwartz L, Jarnagin WR, et al. Kinetics of liver volume changes in the first year after portal vein embolization. *Arch Surg* 2010; 145:351-4.
71. Madoff DC, Abdalla EK, Vauthey JN, et al. Portal vein embolization in preparation for major hepatic resection: evolution of a new standard of care. *J Vasc Interv Radiol* 2005; 16:779-90.
72. Lencioni R, Cioni D, Crocetti L, et al. Early-stage hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis: long-term results of percutaneous image-guided radiofrequency ablation. *Radiology* 2005; 234:961-7.
73. Berber E, Pelley R, Siperstein AE. Predictors of survival after radiofrequency thermal ablation of colorectal cancer metastases to the liver: a prospective study. *J Clin Oncol* 2005; 23:1358-64.
74. Stang A, Fischbach R, Teichmann W, et al. A systematic review on the clinical benefit and role of radiofrequency ablation as treatment of colorectal liver metastases. *Eur J Cancer* 2009; 45:1748-56.

75. Virgo KS, Naunheim KS, Johnson FE. Preoperative workup and postoperative surveillance for patients undergoing pulmonary metastasectomy. *Thorac Surg Clin* 2006; 16(2):125-31.
76. Erhunmwunsee L, D'Amico TA. Surgical Management of Pulmonary Metastases. En: *Current Clinical Oncology: Rectal Cancer*. Editores: Czito BG, Willett CG. Springer Science+Business Media, LLC; 2010.
77. Parsons AM, Ennis EK, Yankaskas BC, et al. Helical computed tomography inaccuracy in the detection of pulmonary metastases: can it be improved? *Ann Thorac Surg* 2007; 84(6):1830-6.
78. Pastorino U, Veronesi G, Landoni C, et al. Fluorodeoxyglucose positron emission tomography improves preoperative staging of resectable lung metastasis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003; 126(6):1906-10.
79. Treasure T. Pulmonary metastasectomy for colorectal cancer: weak evidence and no randomized trials. *Eur J Cardiothorac Surg* 2008; 33:300-2.
80. Erhunmwunsee L, D'Amico TA. Surgical management of pulmonary metastases. *Ann Thorac Surg* 2009; 88:2052-60.
81. Pastorino U, Buyse M, Friedel G, et al. Long-term results of lung metastasectomy: prognostic analyses based on 5206 cases. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997; 113:37-49.
82. Carballo M, Maish MS, Jaroszewski DE, et al. Video-assisted thoracic surgery (VATS) as a safe alternative for the resection of pulmonary metastases. A retrospective cohort study. *J Cardiothorac Surg* 2009; 4:13.
83. Saito Y, Omiya H, Cono K, et al. Pulmonary metastasectomy for 165 patients with colorectal carcinoma: a prognostic assessment. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002; 124:1007-13.
84. Dominguez-Ventura A, Nichols III FC. Lymphadenectomy in metastasectomy. *Thorac Surg Clin* 2006; 16(2):139-43.
85. Yan TD, King J, Sjarif A, et al. Percutaneous radiofrequency ablation of pulmonary metastases from colorectal carcinoma: prognostic determinants for survival. *Ann Surg Oncol* 2006; 13(11):1529-37.
86. Pfannschmidt J, Dienemann H, Hoffmann H. Surgical resection of pulmonary metastases from colorectal cancer. A systematic review of published series. *Ann Thorac Surg* 2007; 84 (1): 324-38.

87. Landes U, Robert J, Perneger T, et al. Predicting survival after pulmonary metastasectomy for colorectal cancer: previous liver metastases matter. *BMC Surgery* 2010; 10:17.
88. Riquet M, Foucault C, Cazes A, et al. Pulmonary resection for metastases of colorectal carcinoma. *Ann Thorac Surg* 2010; 89:375-80.
89. Clark ME, Smith RR. Liver-directed therapies in metastatic colorectal cancer. *J Gastrointest Oncol* 2014; 5(5):374-87.
90. Hattori N, Kanemitsu Y, Komori K, et al. Outcomes after hepatic and pulmonary metastasectomies compared with pulmonary metastasectomy alone in patients with colorectal cancer metastasis to liver and lungs. *World J Surg* 2013; 37:1315-21.
91. Sugarbaker PH. Colorectal Cancer Metastases. A surgical perspective. *Surg Oncol Clin N Am* 2013; 22(2):289-98.
92. Marín C, Robles R, Pérez D, et al. Factores pronósticos tras resección hepática de metástasis hepáticas de cáncer colorrectal. *Cir Esp* 2009; 85(1):32-9.
93. Iwatsuki S, Dvorchik I, Madariaga JR, et al. Hepatic resection for metastatic colorectal adenocarcinoma: a proposal of a prognostic scoring system. *J Am Coll Surg* 1999; 189:291-9.
94. Adam R, Delvart V, Pascal G, et al. Rescue surgery for unresectable colorectal cancer liver metastases downstaged by chemotherapy: a model to predict long-term survival. *Ann Surg* 2004; 240:644-58.
95. Minagawa M, Makuuchi M, Torzilli G, et al. Extension of the frontiers of surgical indications in the treatment of liver metastases from colorectal cancer: long-term results. *Ann Surg* 2000; 231:487-99.
96. Shirabe K, Takenaka K, Gion T, et al. Analysis of prognostic risk factors in hepatic resection for metastatic colorectal carcinoma with special reference to the surgical margin. *Br J Surg* 1997; 84:1077-80.
97. Halazun KJ, Aldoori A, Malick HZ, et al. Elevated preoperative neutrophil to lymphocyte ratio predicts survival following hepatic resection for colorectal liver metastases. *Eur J Surg Oncol* 2007; 34:55-60.
98. Andreou A, Aloia TA, Brouquet A, et al. Margin status remains an important determinant of survival after surgical resection of colorectal liver metastases in the era of modern chemotherapy. *Ann Surg* 2013; 00:1-10.

99. Cady B, Jenkins RL, Steele GD, et al. Surgical margin in hepatic resection for colorectal metastasis. A critical and improvable determinant of outcome. *Ann Surg* 1998; 227:566-71.
100. Elias D, Cavalcanti A, Sabourin JC, et al. Results of 136 curative hepatectomies with a safety margin of less than 10 mm for colorectal metastases. *J Surg Oncol* 1998; 69(2):88-93.
101. Mbah NA, Scoggins C, McMasters K, et al. Impact of hepatectomy margin on survival following resection of colorectal metastasis: the role of adjuvant therapy and its effects. *Eur J Surg Oncol* 2013; 39:1394-9.
102. Muratore A, Ribero D, Zimmitti G, et al. Resection margin and recurrence-free survival after liver resection of colorectal metastases. *Ann Surg Oncol* 2010; 17:1324-9.
103. Ayez N, Lalmahomed ZS, Eggermont AM, et al. Outcome of microscopic incomplete resection (R1) of colorectal liver metastases in the era of neoadjuvant chemotherapy. *Ann Surg Oncol* 2012; 19(5): 1618-27.
104. Figueras J, Torras J, Valls C, et al. Surgical resection of colorectal liver metastases in patients with expanded indications: a single-center experience with 501 patients. *Dis Colon Rectum* 2007; 50(4):478-88.
105. Leporrier J, Maurel J, Chiche L, et al. A population based study of the incidence, management and prognosis of hepatic metastases from colorectal cancer. *Br J Surg* 2009; 93(4):465-74.
106. Cummings LC, Payes JD, Cooper GS. Survival after hepatic resection in metastatic colorectal cancer: a population based study. *Cancer* 2007; 109(4):718-26.
107. Penna C, Nordlinger B. Colorectal metastasis (liver and lung). *Surg Clin North Am* 2002; 82:1075-90.
108. Malik HZ, Farid S, Al-Mukthar A, et al. A critical appraisal of the role of neoadjuvant chemotherapy for colorectal liver metastases. *Ann Surg Oncol* 2007; 14:3519-26.
109. Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B, et al. Perioperative FOLFOX4 chemotherapy and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC 40983): Long-term results of a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013; 14:1208-15.



110. Goéré D, Benhaim L, Bonnet S, et al. Adjuvant chemotherapy after resection of colorectal liver metastases in patients at high risk of hepatic recurrence. *Ann Surg* 2013; 257:114-20.
111. Mitry E, Fields AL, Bleiberg H, et al. Adjuvant chemotherapy after potentially curative resection of metastases from colorectal cancer: a pooled analysis of two randomised trials. *J Clin Oncol* 2008; 26:4906-11.
112. Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B, et al. Perioperative chemotherapy with FOLFOX4 and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC Intergroup trial 40983): a randomised controlled trial. *Lancet* 2008; 371:1007-16.
113. Treasure T, Fallowfield L, Lees B. Pulmonary metastasectomy in colorectal cancer: the PulMiCC Trial. *J Thorac Oncol* 2010; 5: S203-6.
114. Gonzalez M, Poncet A, Combescure C, et al. Risk factors for survival after lung metastasectomy in colorectal cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg Oncol* 2013; 20(2): 572-9.
115. Pfannschmidt J, Hoffmann H, Dienemann H. Reported outcome factors for pulmonary resection in metastatic colorectal cancer. *J Thorac Oncol* 2010; 5 (Suppl 2): S172-8.
116. Fiorentino F, Hunt I, Teoh K, et al. Pulmonary metastasectomy in colorectal cancer: a systematic review and quantitative synthesis. *J R Soc Med* 2010; 103(2): 60-6.
117. Welter S, Jacobs J, Krbek T, et al. Prognostic impact of lymph node involvement in pulmonary metastases from colorectal cancer. *Eur J Cardiothorac Surg* 2007; 31: 167-72.
118. Hamaji M, Cassivi SD, Shen KR, et al. Is lymph node dissection required in pulmonary metastasectomy for colorectal adenocarcinoma? *Ann Thorac Surg* 2012; 94: 1796-1801.
119. Bölükbas S, Sponholz S, Kudelin N, et al. Risk factors for lymph node metastases and prognosticators of survival in patients undergoing pulmonary metastasectomy for colorectal cancer. *Ann Thorac Surg* 2014; 97: 1926-32.
120. Zampino MG, Maisonneuve P, Ravenda PS, et al. Lung metastases from colorectal cancer: analysis of prognostic factors in a single institution study. *Ann Thorac Surg* 2014; 98: 1238-45.

121. Cerfolio RJ, Bryant A, McCarty TP, et al. A prospective study to determine the incidence of non-imaged malignant pulmonary nodules in patients who undergo metastasectomy by thoracotomy with lung palpation. *Ann Thorac Surg* 2011; 91: 1696-701.
122. Chung CC, Hsieh C, Lee HC, et al. Accuracy of helical computed tomography in the detection of pulmonary colorectal metastases. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011; 141: 1207-12.
123. Nakas A, Klimatsidas MK, Entwisle J, et al. Video-assisted versus open pulmonary metastasectomy: the surgeon's finger or the radiologist's eye? *Eur J Cardiothorac Surg* 2009; 36: 469-74.
124. Herle P, Cheang M, Antippa P. Pulmonary metastasectomy by VATS or open thoracotomy: a systematic review and meta-analysis of long term outcomes. *J Cardiothorac Surg* 2013; 8 (Suppl 1): O242.
125. Zabaleta J, Aguinagalde B, Fuentes MG, et al. Survival after lung metastasectomy for colorectal: importance of previous liver metastasis as a prognostic factor. *Eur J Surg Oncol* 2011; 37(9): 786-90.
126. Gonzalez M, Robert JH, Halkic N, et al. Survival after lung metastasectomy in colorectal cancer patients with previously resected liver metastases. *World J Surg* 2012; 36: 386-91.
127. Chen F, Shoji T, Sakai H, et al. Lung Metastasectomy for Colorectal Carcinoma in Patients with a History of Hepatic Metastasis. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2011; 17: 13-8.
128. Neeff H, Hörth W, Makowiec F, et al. Outcome after resection of hepatic and pulmonary metastases of colorectal cancer. *J Gastrointest Surg* 2009; 13: 1813-20.
129. Brouquet A, Vauthey JN, Contreras CM, et al. Improved survival after resection of liver and lung colorectal metastases compared with liver-only metastases: a study of 112 patients with limited lung metastatic disease. *J Am Chem Soc* 2011; 213: 62-9.
130. Avital I, DeMatteo R. Combined resection of liver and lung metastases for colorectal cancer. *Thorac Surg Clin* 2006; 16: 145-55.
131. Shah SA, Haddad R, Al-Sukhni W, et al. Surgical Resection of Hepatic and Pulmonary Metastases from Colorectal Carcinoma. *J Am Coll Surg* 2006; 202 (3): 468-75.

132. Marin C, Robles R, Lopez Conesa A, et al. Outcome of strict patient selection for surgical treatment of hepatic and pulmonary metastases from colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2013; 56:43-50.
133. Andres A, Mentha G, Adam R, et al. Surgical management of patients with colorectal cancer and simultaneous liver and lung metastases. *Br J Surg* 2015; 102(6): 691-9.
134. Tsukamoto S, Kinugasa Y, Yamaguchi T, et al. Survival after resection of liver and lung colorectal metastases in the era of modern multidisciplinary therapy. *Int J Colorectal Dis* 2014; 29(1): 81-7.

