



UNIVERSITAT DE
BARCELONA

Tratamiento quirúrgico de las metástasis de origen colorrectal

Jorge Hernández Ferrández

ADVERTIMENT. La consulta d'aquesta tesi queda condicionada a l'acceptació de les següents condicions d'ús: La difusió d'aquesta tesi per mitjà del servei TDX (www.tdx.cat) i a través del Dipòsit Digital de la UB (diposit.ub.edu) ha estat autoritzada pels titulars dels drets de propietat intel·lectual únicament per a usos privats emmarcats en activitats d'investigació i docència. No s'autoritza la seva reproducció amb finalitats de lucre ni la seva difusió i posada a disposició des d'un lloc aliè al servei TDX ni al Dipòsit Digital de la UB. No s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX o al Dipòsit Digital de la UB (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant al resum de presentació de la tesi com als seus continguts. En la utilització o cita de parts de la tesi és obligat indicar el nom de la persona autora.

ADVERTENCIA. La consulta de esta tesis queda condicionada a la aceptación de las siguientes condiciones de uso: La difusión de esta tesis por medio del servicio TDR (www.tdx.cat) y a través del Repositorio Digital de la UB (diposit.ub.edu) ha sido autorizada por los titulares de los derechos de propiedad intelectual únicamente para usos privados enmarcados en actividades de investigación y docencia. No se autoriza su reproducción con finalidades de lucro ni su difusión y puesta a disposición desde un sitio ajeno al servicio TDR o al Repositorio Digital de la UB. No se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR o al Repositorio Digital de la UB (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al resumen de presentación de la tesis como a sus contenidos. En la utilización o cita de partes de la tesis es obligado indicar el nombre de la persona autora.

WARNING. On having consulted this thesis you're accepting the following use conditions: Spreading this thesis by the TDX (www.tdx.cat) service and by the UB Digital Repository (diposit.ub.edu) has been authorized by the titular of the intellectual property rights only for private uses placed in investigation and teaching activities. Reproduction with lucrative aims is not authorized nor its spreading and availability from a site foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository. Introducing its content in a window or frame foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository is not authorized (framing). Those rights affect to the presentation summary of the thesis as well as to its contents. In the using or citation of parts of the thesis it's obliged to indicate the name of the author.

TESIS DOCTORAL

**TRATAMIENTO QUIRURGICO DE
LAS METASTASIS DE ORIGEN
COLORRECTAL**

Doctorando:

JORGE HERNANDEZ FERRANDEZ

Director y tutor de Tesis:

Dr. LAUREANO MOLINS LOPEZ-RODO

Línea de investigación:

Fisiopatología de las enfermedades médico-quirúrgicas

Tesis doctoral presentada para optar al grado de Doctor en Medicina

Diciembre de 2020

AGRADECIMIENTOS:

Me gustaría expresar mi agradecimiento al Dr. Laureano Molins, mi director y tutor de Tesis, por mostrarme su confianza y guiarme en la tarea de realizar esta Tesis. Es un placer y un orgullo poder trabajar diariamente con un cirujano de su categoría, aún lo es más poder convivir con la persona detrás del médico.

Tras mi director, me gustaría dar las gracias al Dr. Fuster, Dr. Belda, Dra. Felip, Dr. Balibrea, Dr. Jauregui, y Dr. Targarona, miembros del Tribunal de Defensa de esta Tesis Doctoral por aceptar este encargo.

Gracias a mi familia. Cristina, mi mujer, mi amiga, la persona que mejor me comprende, conoce y la que me apoya en cada decisión desde que nos conocemos. A Max y Teo, mis pequeños tesoros, espero poder devolverles todas las horas de juegos y risas que estos meses no les he ofrecido.

A mis padres, apoyándome siempre en cada momento de mi vida, expresarles el profundo agradecimiento que siento por ayudarme a llegar a convertirme en la persona que soy,

No me puedo olvidar de los compañeros y amigos que, de alguna manera, también han contribuido y colaborado en todo el trabajo detrás de esta Tesis o en mi formación como cirujano: Dra. Guirao, Dr. Fibla, Dr. Embún, Dr. Rivas, Dr. Vidal, Dr. Royo, M^a José Sánchez, gracias a todos.

ABREVIATURAS:

CCR: carcinoma colorrectal

SG: supervivencia global

M1: metástasis

CCRM: carcinoma colorrectal metastásico (estadio IV)

SLE: supervivencia libre de enfermedad; en inglés DFS (*disease-free survival*)

CCD: carcinoma de colon derecho

CCI: carcinoma de colon izquierdo

CR: carcinoma de recto

CEA: antígeno carcinoembrionario preoperatorio

QMT: quimioterapia

ESTS: *European Society of Thoracic Surgeons*

ILE: intervalo libre de enfermedad

GECMP-CCR-SEPAR: Registro Español de Metastasesectomía Colorrectal

VATS: *video assisted thoracoscopy surgery*

NPI: nódulo pulmonar indeterminado

SEE: supervivencia específica por enfermedad; en inglés DSS (*disease-specific survival*)

ASFC: *aerogenous spreads with floating cancer cell clusters* (grupos de diseminaciones aerógenas con racimos flotantes de células cancerosas)

INDICE:

Agradecimientos

Abreviaturas

Índice

1. Introducción.....	Pág.6
1.1. Las cifras del carcinoma colorrectal en el Mundo.....	Pág.6
1.2. Situación del carcinoma colorrectal en España.....	Pág.11
1.3. Carcinoma colorrectal: diferencias según la localización anatómica.....	Pág.12
1.4. Biología tumoral del carcinoma colorrectal.....	Pág.14
1.5. La metastasectomía hepática como precedente de la cirugía de metástasis pulmonares en el carcinoma colorrectal.....	Pág.15
1.6. Historia de la cirugía de metástasis pulmonares.....	Pág.16
1.7. Registro Internacional de Metástasis Pulmonares (IRLM).....	Pág.19
1.8. Etapa posterior al Registro Internacional de Metástasis Pulmonares.....	Pág.22
1.9. Factores pronósticos asociados: estudios y revisiones sistemáticas.....	Pág.24
1.10. Fiabilidad radiológica.....	Pág.35
1.11. Nódulo pulmonar indeterminado en el carcinoma colorrectal.....	Pág.39
1.12. Grupo Español de Metástasis de Carcinoma Colo-rectal (GECMP-CCR-SEPAR).....	Pág.40
1.13. Evaluación preoperatoria.....	Pág.41
1.14. Abordaje quirúrgico.....	Pág.44
1.15. Tipo de resección pulmonar.....	Pág.46
2. Hipótesis de trabajo.....	Pág.48
3. Objetivos.....	Pág.48

4. Resultados.....	Pág.49
4.1. Primer artículo.....	Pág.50
4.2. Segundo artículo.....	Pág.57
4.3. Artículos relacionados.....	Pág.83
5. Discusión.....	Pág.91
5.1. Indicaciones metastasectomía pulmonar.....	Pág.91
5.2. Concordancia radiológica y abordaje quirúrgico.....	Pág.95
5.3. Tipo de resección pulmonar.....	Pág.110
5.4. Re-metastasectomía.....	Pág.117
6. Conclusiones.....	Pág.120
7. Referencias bibliográficas.....	Pág.121

1. INTRODUCCION:

1.1. LAS CIFRAS DEL CARCINOMA COLORRECTAL EN EL MUNDO

Según los datos aportados por el GLOBOCAN 2018 de incidencia y mortalidad por cáncer de la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer [1], enfocado a la variabilidad geográfica en 20 regiones del mundo, se estimaba que en el año 2018 habría 18.1 millones de casos nuevos de cáncer (17.0 millones excluyendo el cáncer de piel no melanoma) y 9.6 millones de muertes por cáncer (9.5 millones excluyendo el cáncer de piel no melanoma).

La principal causa de muerte por cáncer la lidera el cáncer pulmonar (18.4% del total) seguido del colorrectal (9,2%), cáncer de estómago (8,2%) y de hígado (8,2%).

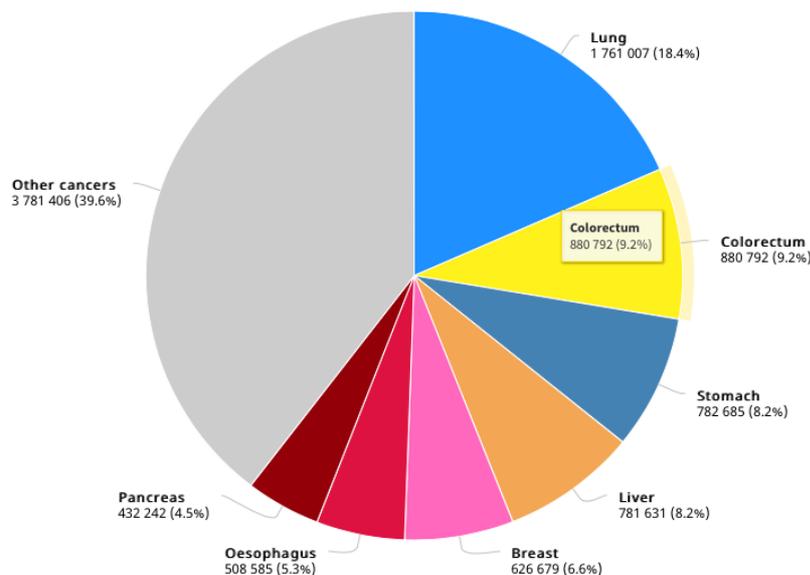


Figura 1. Mortalidad por cáncer para ambos sexos según el tipo de tumor primario. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 2018;68(6):394-424.

En hombres, el cáncer de pulmón es el cáncer más frecuente y la principal causa de muerte por cáncer, seguido por el cáncer de próstata y colorrectal (por incidencia) y el cáncer de hígado y estómago (por mortalidad).

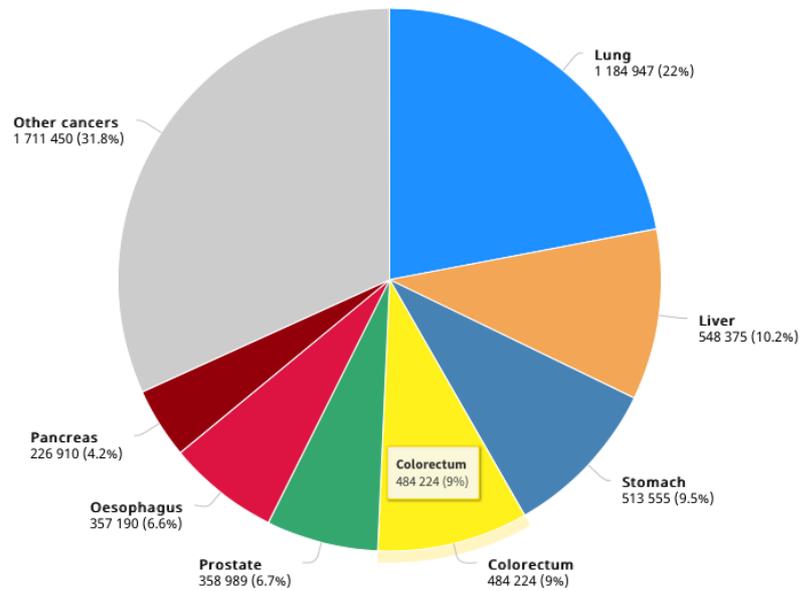


Figura 2. Mortalidad por cáncer en hombres según el tipo de tumor primario. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 2018;68(6):394-424.

Entre las mujeres, el cáncer de mama es el cáncer diagnosticado con mayor frecuencia y la principal causa de muerte por cáncer, seguido por el cáncer colorrectal y de pulmón (por incidencia) y viceversa (por mortalidad).

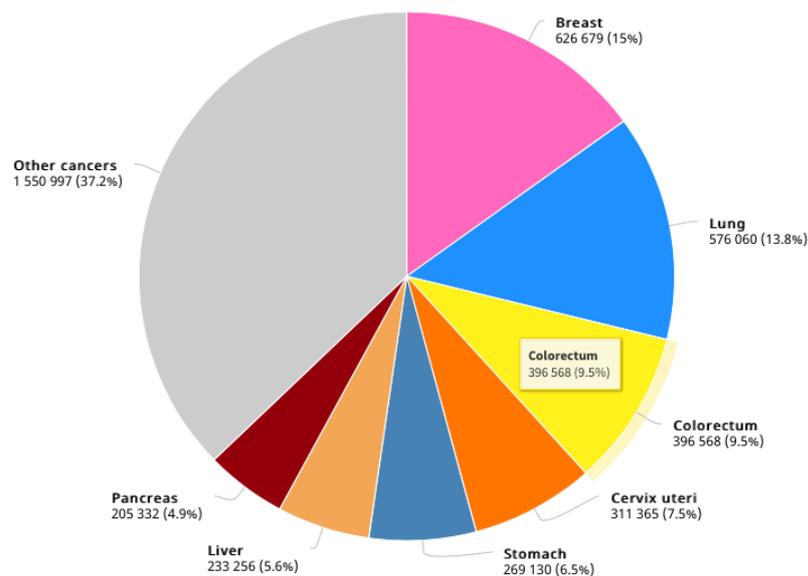


Figura 3. Mortalidad por cáncer en mujeres según el tipo de tumor primario. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 2018;68(6):394-424.

Para ambos sexos, el cáncer de pulmón es el cáncer más comúnmente diagnosticado (11.6% del total de casos), seguido de cerca por el cáncer de mama femenino (11.6%), cáncer de próstata (7.1%) y cáncer colorrectal (6.1%) por incidencia.

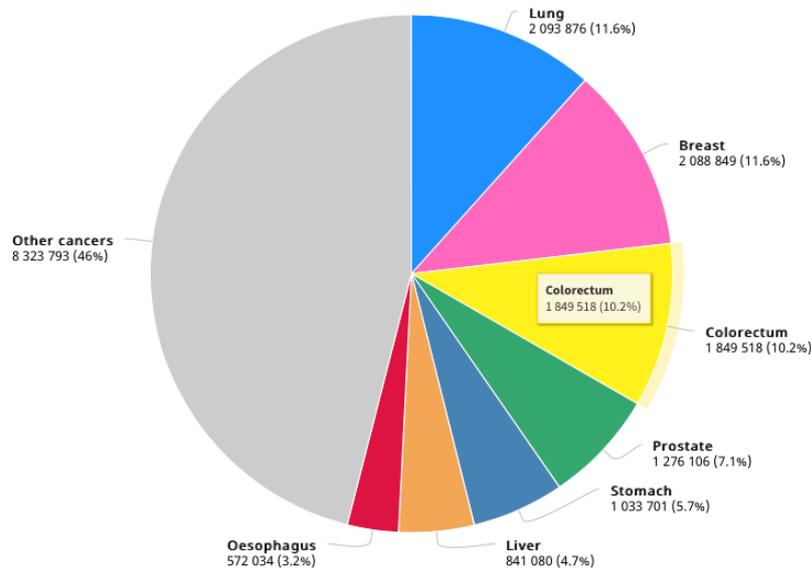


Figura 4. Incidencia de cáncer en ambos sexos según el tipo de tumor primario. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 2018;68(6):394-424.

La incidencia y mortalidad mundial asociada al cáncer colorrectal (CCR), dividido en cáncer de colón y de recto, presentará un aumento constante en el futuro, según la previsión del número de casos en el año 2040 (para ambos sexos y para todos los grupos de edad) [1].

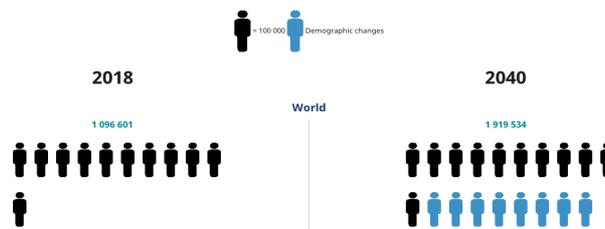


Figura 5. Incidencia de carcinoma colon en 2040 (+ 800.000 pacientes). Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 2018;68(6):394-424.

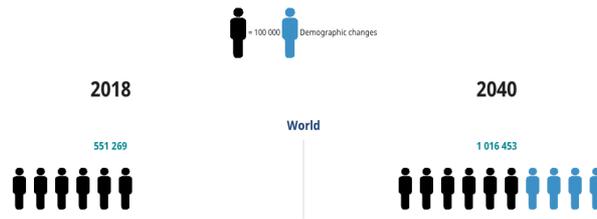


Figura 6. Mortalidad de carcinoma de colon en 2040 (+ 400.000 pacientes). Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. *Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 2018;68(6):394-424.*

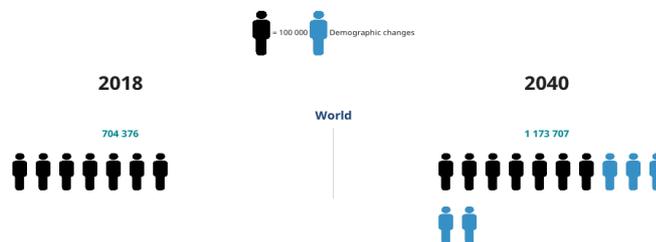


Figura 7. Incidencia de carcinoma de recto en 2040 (+ 500.000 pacientes). Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. *Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 2018;68(6):394-424.*

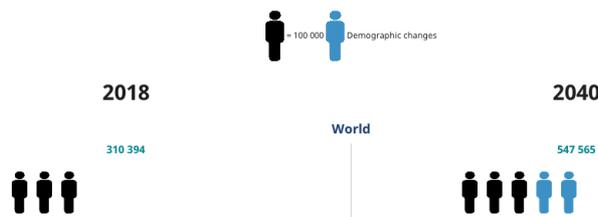


Figura 8. Mortalidad de carcinoma de recto en 2040 (+ 200.000 pacientes). Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. *Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 2018;68(6):394-424.*

Cabe reseñar que estos datos varían ampliamente entre países y entre zonas de un mismo país dependiendo de factores económicos, sociales y del estilo de vida asociado. Así mismo, los países en desarrollo carecen de bases de datos de alta calidad para el registro del cáncer y dificulta conocer los datos de forma fiable.

La supervivencia global (SG) a los 5 años del CCR es de un 64%, variando de acuerdo al estadio de la enfermedad en el momento del diagnóstico. Así, se estima una SG del 90% para un estadio inicial y un 10-14% para los estadios con metástasis (M1) a distancia [2].

Durante el estadiaje preoperatorio del CCR será necesario un estudio endoscópico y radiológico, siendo la colonoscopia la mejor herramienta diagnóstica tanto en el diagnóstico primario como en la detección precoz del CCR. En casos seleccionados de pacientes no programados para una colonoscopia, podrá ser útil la utilización de una colonoscopia virtual (contrast-enhanced multidetector computed tomography colonography) con una correcta exactitud en la definición del descriptor T y M, pero una baja sensibilidad y especificidad en el descriptor N para definir el estadiaje [3].

En el momento del diagnóstico del CCR, hasta un 20% de los pacientes presentan un Estadio IV (CCRm), generalmente por la presencia de metástasis hepáticas y/o pulmonares [4]. A pesar de este hecho, los datos obtenidos por la National Cancer Institute (NCI) y por la Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER), muestran que el 67,4% de los pacientes con CCRm se sometieron a una resección del tumor primario, y que la tasa de SG ha ido aumentando progresivamente durante estas dos últimas décadas [5]. En la actualidad, numerosos estudios publicados continúan defendiendo que la metastasectomía de M1 hepáticas y/o pulmonares en pacientes seleccionados con CCR se considera el tratamiento de elección, prolongando la SG y beneficios a largo plazo [6-12], incluso si la intervención quirúrgica implica la realización de una metastasectomía pulmonar y hepática de forma simultánea [13]. Sin embargo, en presencia de múltiples M1, dificultad para la realización de una resección quirúrgica o en pacientes no candidatos a una cirugía, se deben considerar otras opciones terapéuticas como la quimioterapia (QMT) y terapias dirigidas [14], la radioterapia externa (SBRT) [15] o la ablación por radiofrecuencia (RFA) [16].

El número de pacientes candidatos a la resección de M1 pulmonares es escaso, aunque para muchos de estos pacientes pueda significar la única opción curativa. En un estudio retrospectivo sobre 12.000 pacientes con CCRm publicado por Virgo et al. en 2006, el 22% de estos pacientes (2.659/12.000) presentaban enfermedad pulmonar. Sólo el 19% (514/2.659) presentaban afectación únicamente a nivel pulmonar y de ellos, únicamente el 15% fueron finalmente intervenidos mediante metastasectomía pulmonar, representando sólo el 2,8% (76/2.659) de los pacientes con afectación pulmonar [17].

1.2 . SITUACION DEL CARCINOMA COLORRECTAL EN ESPAÑA

En España se estimaron en 41.441 los nuevos casos de CCR para 2015, lo que representa el segundo tipo de tumor más común para ambos sexos, más frecuente en hombres (24.764) que en mujeres (16.677). En nuestro país, el CCR representa el 13,7% y el 14,3% de todas las muertes por cáncer en hombres y mujeres, respectivamente. Esta alta tasa de mortalidad se explica porque casi el 50% de los pacientes desarrollarán, potencialmente, M1 y entre un 20-25% de los pacientes presentan enfermedad metastásica en el momento del diagnóstico inicial [18].

Según las estimaciones de la Red Española de Registros de Cáncer (REDECAN) publicadas por la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM), los cánceres más frecuentemente diagnosticados en España en 2020 para ambos sexos serán el cáncer de colon y recto (44.231 nuevos casos), próstata (35.126), mama (32.953), pulmón (29.638) y vejiga (22.350) [19].

TIPO TUMORAL	N
Cavidad Oral y Faringe	6.049
Esófago	1.908
Estómago	4.703
Colon y recto	26.044
Colon	17.433
Recto	8.611
Hígado	4.971
Vesícula biliar	1.521
Páncreas	4.384
Laringe	2.825
Pulmón	21.847
Melanoma de piel	2.507
Próstata	35.126
Testículo	1.310
Riñón (sin pelvis)	5.109
Vejiga urinaria	18.071
Encéfalo y sistema nervioso	2.263
Tiroides	1.124
Linfoma de Hodgkin	854
Linfomas no hodgkinianos	4.932
Mieloma	1.861
Leucemias	3.575
Otros	9.215
Todos excepto piel no melanoma	160.198

Figura 9. Estimación del número de nuevos casos de cáncer en varones en España para el año 2020. Red Española de Registros de Cáncer (REDECAN) con los datos más actualizados proporcionados por los registros de cáncer de España (disponible en: <https://www.redecan.es>)

TIPO TUMORAL	N
Cavidad Oral y Faringe	2.555
Esófago	475
Estómago	2.874
Colon y recto	18.187
Colon	12.635
Recto	5.552
Hígado	1.624
Vesícula biliar	1.454
Páncreas	3.954
Laringe	386
Pulmón	7.791
Melanoma de piel	3.672
Mama	32.953
Cérvix Uterino	1.972
Cuerpo Uterino	6.804
Ovario	3.645
Riñón (sin pelvis)	2.191
Vejiga urinaria	4.279
Encéfalo y sistema nervioso	2.152
Tiroides	4.180
Linfoma de Hodgkin	652
Linfomas no hodgkinianos	4.256
Mieloma	1.337
Leucemias	2.667
Otros	7.136
Todos excepto piel no melanoma	117.196

Figura 10. Estimación del número de nuevos casos de cáncer en varones en España para el año 2020. Red Española de Registros de Cáncer (REDECAN) con los datos más actualizados proporcionados por los registros de cáncer de España (disponible en: <https://www.redecan.es>)

1.3. CARCINOMA COLORRECTAL: DIFERENCIAS SEGÚN LA LOCALIZACIÓN ANATOMICA

El CCR con presencia de M1 nos indica la existencia de una diseminación hematológica desde el tumor primario hacia otros órganos. Se estima que aproximadamente entre un 5-6% del cáncer de colon y el 10-18% del cáncer de recto metastatizarán a pulmón, entre un 5-15% para la suma de ambos tipos de cáncer [20]. Se ha informado de una SG a 5 años en pacientes con CCR con M1 pulmonares de entre el 1,9% al 6,9% [21].

Los pulmones, en el organismo juegan un papel de “filtro vascular”, por ello la presencia de M1 pulmonares se ha considerado lo largo de los años como una condición particular dentro de la enfermedad tumoral diseminada.

Sin embargo, hay que tener en cuenta que el drenaje venoso del intestino grueso, a excepción de su última porción, es a través de la vena porta y que, por lo tanto, el pulmón actuaría como un segundo filtro una vez que las células tumorales hubieran escapado o transitado por el primer filtro hepático. Por esta razón anatómica, existe una elevada desproporción entre los porcentajes de M1 hepáticas y pulmonares y la cronología de las mismas entre los tumores del colon y recto. Los tumores de recto, en comparación con los de localización en el colon, suelen tener una mayor tasa de M1 pulmonares y, además, la afectación torácica suele preceder a la afectación hepática [22].

Diversos autores apoyan el concepto de que el CCR se debería dividir en entidades diferenciadas según su localización primaria. Según la base de datos del Surveillance, Epidemiology, and End Results Program (SEER) referente a la distribución metastásica de 46.027 pacientes con CCR, el cáncer de colon tenía una mayor tasa de incidencia de M1 hepática (13,8% vs 12,3%) que el cáncer de recto mientras que el de recto mostraba mayor incidencia por el pulmón (5,6% vs 3,7%) y el hueso (1,2% vs 0,8%), diferencia estadísticamente significativa [23].

Siguiendo la misma línea, otro estudio de Suthanathan et al., sobre 374 pacientes con CCRm sincrónico o tras recurrencia metastásica posterior a un tratamiento inicial curativo (CCR metacrónico), mostró que el cáncer de recto tiene una mayor probabilidad de recurrencia, con una tasa de M1 más alta en el pulmón, pero muestran mejores resultados de SG en el CCRm [24].

Como vemos, los cánceres de colon del lado izquierdo se relacionan con un mayor riesgo de diseminación metastásica al hígado, mientras que los cánceres rectales tienen un mayor riesgo de recurrencia local y diseminación metastásica a los pulmones. Las M1 pulmonares cuyo origen es un cáncer de recto tienen una supervivencia libre de enfermedad (SLE) peor en comparación con el cáncer de colon [25-27].

Otros autores van un paso más allá y subdividen la patología según se encuentre ubicada en colon derecho (CCD), colon izquierdo (CCI) y recto (CR). Un estudio publicado en 2020 basado en el Registro Neerlandés de Cáncer, con un total de 36.297 pacientes con CCRm sincrónico. Presentaron exclusivamente M1 hepáticas en el 43%, 54% y 52% de los pacientes con CCD, CCI y CR, respectivamente. Las M1 peritoneales fueron más prevalentes en pacientes con CCD (33%) y las M1 pulmonares fueron más prevalentes en

pacientes con CR (28%). Independientemente de la ubicación de las M1, los pacientes con CCD tuvieron una peor SG incluso en los casos con metastasectomía por enfermedad exclusiva del hígado [28].

Otro estudio publicado en 2019 con un total de 1.115 pacientes diagnosticados de CCRm arrojaba resultados similares [29]. Las M1 hepáticas y pulmonares eran más frecuentes en pacientes con CCI y CR, mientras que las M1 peritoneales y ováricas lo eran en pacientes con CCD y CCI. La mediana de SG de los pacientes con CCD fue significativamente más corta (13,7 meses) frente a los pacientes con CCI (18 meses) o CR (19,9 meses).

1.4. BIOLOGIA TUMORAL DEL CARCINOMA COLORRECTAL

Hay una serie de características moleculares diferentes que se cree que son importantes en el desarrollo de M1. Por ejemplo, en el CCR, la expresión de quimiocinas CXCR4 está asociada con la diseminación de la enfermedad al sistema linfático e hígado, provocando un mayor riesgo de recurrencia tumoral y mal pronóstico [30]. La activación de quimiocinas CXCR7 se relaciona con la diseminación de las células cancerígenas por los vasos sanguíneos, facilitando la propagación del CCR al pulmón, pero no al hígado [31].

En presencia de M1 a distancia, es importante conocer el estado mutacional de genes en el tumor primario y/o en alguna de las M1 por las posibles implicaciones en cuánto al tratamiento médico sistémico administrado. Los genes más importantes relacionados son los de la familia RAS (KRAS, NRAS y BRAF). Se cree que estas mutaciones de RAS tienen un papel significativo en la proliferación celular y el crecimiento tumoral, actuando como un factor pronóstico negativo tanto de la SG como de la SLE. Las M1 sistémicas en el momento del diagnóstico son más frecuentes en pacientes con tumores *KRAS wild-type*, las mutaciones de KRAS se asocian con una mayor frecuencia de M1 pulmonares [32, 33].

Un estudio, que incluyó 918 pacientes con CCR, mostró que el 22% de los CCR con mutaciones de RAS se asociaban con M1 pulmonares, en comparación con el 13% de los pacientes con *RAS wild-type* [34]. De forma similar, otros estudios asociaron las mutaciones de KRAS con recaída

pulmonar, pero no con recaída hepática, tras una metastasectomía o resección pulmonar por enfermedad limitada al hígado [32, 34, 35].

Se ha demostrado que los fármacos que utilizan anticuerpos monoclonales dirigidos contra EGFR (cetuximab y el panitumumab) son efectivos en el tipo *RAS-wild type*, es decir si no existen mutaciones en RAS. Si existen mutaciones RAS, estos dos anticuerpos no funcionan, por lo que no serán efectivos a los tratamientos con esta diana específica [36].

1.5. LA METASTASECTOMIA HEPATICA COMO PRECEDENTE DE LA CIRUGIA DE METASTASIS PULMONARES EN EL CARCINOMA COLORRECTAL

La cirugía de las M1 hepáticas se remonta a la década de los años 50 con Wangenstein et al. [37] pero no fue hasta la década de los años 70 y 80 cuándo se empezó a establecer cómo actitud terapéutica [38, 39]. La completa movilización del hígado fue incluido en el protocolo del ensayo CEASL (CEA second look trial) en 1982, ensayo clínico aleatorizado desde 1982 hasta 1993 basado en los niveles séricos del antígeno carcinoembrionario preoperatorio (CEA) para la realización posterior de pruebas diagnósticas [40]. Este estudio no demostró beneficio en la SG de aquellos pacientes sometidos a una monitorización del CEA y desde ese momento comenzó un esfuerzo coordinado para afrontar el problema de la recidiva hepática [41, 42].

La cirugía de las M1 hepáticas se consideró una evolución natural de la cirugía “second look” debido a la condición del hígado como primer filtro vascular. Sin embargo, desde un primer momento, la afectación pulmonar se consideró como una enfermedad sistémica y, por lo tanto, fuera de cualquier indicación quirúrgica, no sólo de las lesiones pulmonares sino también de las propias laparotomías de rescate en caso de coexistencia con enfermedad pulmonar.

A pesar de que la cirugía de M1 hepática continua sin contar con la evidencia de un ensayo clínico aleatorizado, que por otra parte no parece planteable éticamente, existe en la actualidad un importante consenso sobre su eficacia y una fuerte tendencia a creer que esta práctica pueda ser extrapolada a la cirugía de las M1 pulmonares.

1.6. HISTORIA DE LA CIRUGIA DE METASTASIS PULMONARES

La resección de las M1 pulmonares, secundarias a diferentes tumores malignos primarios, es un procedimiento quirúrgico común [43]. Las tasas de SG a 5 años después de la resección varían según las series y el tipo de histología tumoral, suponiendo las mejores tasas de SG para el CCR y las peores para el melanoma [44].

La literatura está repleta de estudios de pacientes con M1 pulmonares que se someten a cirugía, pero no se comparan con pacientes similares no operados; no hay un grupo control. Los factores pronósticos se derivan únicamente de los grupos quirúrgicos y el beneficio real de la cirugía en sí nunca se demuestra mediante una comparación directa. Si no se utiliza un grupo de control, el sesgo de selección está presente de manera uniforme, ya que los estudios empleados son evaluaciones retrospectivas de pacientes seleccionados o no para cirugía, lo que se relaciona con la posibilidad de un mejor resultado. Por estas razones, algunos autores dudan de los resultados de la metastasectomía pulmonar, considerando la metastasectomía pulmonar como un ejemplo de práctica basada en una evidencia incierta e informes sesgados. Esperan los resultados del primer ensayo aleatorizado sobre el tema [45-49].

Author (year)	Study date range	# studies/ # patients	Histology	5-year survival
Gonzales (2013) [11]	2000–2011	25/2,925	Colorectal carcinoma	R0 27–68 %
Salah (2012) [12]	2000–2012	8/927	Colorectal carcinoma	54.3 %
Fiorentino (2010) [9]	1971–2007	51/3,504	Colorectal carcinoma	50 % ± 5 %
Treasure (2012) [15]	1991–2010	18/1,357	Sarcoma	Bone 34 % Soft tissue 25 %
Ruiterkamp (2011) [16]	2002–2010	9/?	Breast cancer	31–54 %

Figura 11. Revisiones sistemáticas: SG a 5 años según diferentes tipos de tumor primario. Williams T. Chapter 21. Pulmonary Metastasectomy. *Difficult Decisions in Thoracic Surgery*. Springer-Verlag London 2020.

A pesar de las dudas existentes sobre las terapias loco-regionales en el manejo de una enfermedad sistémica como es el CCRm, la mayoría de cirujanos son partidarios de realizar la resección metastásica pulmonar. Esta manera de actuar ha sido respaldada por numerosos estudios, basado en cohortes de pacientes seleccionados, que han demostrado una mejor opción de SG a 5 años en pacientes intervenidos quirúrgicamente comparado con la tasa de SG (< 10%) en aquellos pacientes con CCRm que sólo han recibido QMT paliativa [50]. Así, la metastasectomía pulmonar ha llegado a ser ampliamente aceptada como una opción de tratamiento potencialmente curativa para CCRm con M1 pulmonares [51].

El primer informe publicado de metastasectomía pulmonar data del año 1882, describía la resección de dos M1 pulmonares incidentales durante la resección quirúrgica de un sarcoma de pared torácica [52]. Blalock en 1944 realizó la primera metastasectomía pulmonar cuyo tumor primario era un CCR [53].

En 1947, Alexander y Haight consideraron la importancia de una resección completa como uno de los criterios clásicos en la selección de pacientes. Estos autores, en base a la serie de 25 pacientes, establecieron los que son considerados los primeros criterios de resecabilidad [54]:

- a) El tumor primario debía estar controlado o al menos ser controlable.
- b) No deberían existir metástasis extrapulmonares
- c) El paciente debería tolerar funcionalmente la resección pulmonar prevista.

La premisa de lograr una resección completa de todas las lesiones pulmonares, evidentes o no en el estudio preoperatorio, ha influido de manera decisiva y ha contribuido a alimentar una de las controversias más importantes en la cirugía de las metástasis pulmonares, cómo es la elección del abordaje quirúrgico más adecuado.

En 1965, Thomford et al. publicarían la mayor serie de pacientes hasta ese momento, 205 casos intervenidos. En sus conclusiones destaca el valor otorgado a las resecciones pulmonares limitadas, la no existencia de diferencia en el pronóstico entre M1 única o múltiples y una SG a 5 años del 30% [55].

Martini et al., publicaron en 1971 una serie de 22 pacientes intervenidos mediante metastasectomía pulmonar por M1 de osteosarcoma, incluyendo M1 múltiples y remestastasectomías, influyendo decisivamente en la historia de la cirugía de las M1 pulmonares. Destacaban una SG a 5 y 20 años del 32% y 18% respectivamente. En el mismo centro, la SG a 2 y 5 años para casos de pacientes con M1 pulmonares de osteosarcoma no intervenidos era del 12% y del 0%, respectivamente [56].

Unos años después, McCormack et al. publicaron en 1979 la primera serie de 35 pacientes intervenidos de metastasectomía pulmonar de CCR exclusivamente. Las conclusiones destacaban la importancia del estadio del tumor primario como factor pronóstico adverso. Se recomendaba la metastasectomía cuando las M1 se encontrarán exclusivamente en el pulmón [57].

McCormack publicaría un artículo, ese mismo año, sobre el cambio del papel de la cirugía metastásica pulmonar, basándose en una serie de 663 metastasectomías pulmonares por diferentes tumores primarios. La cirugía estaba indicada para establecer la histología de una lesión solitaria, resear M1 que no respondían a la QMT y para reclasificar las lesiones que se estabilizan pero no desaparecían totalmente con la QMT [58].

En 1992 aparecen las primeras grandes series de pacientes sometidos a cirugía de M1 pulmonares por CCR. McCormack et al. publican una serie basada en 144 pacientes intervenidos con una SG a 5 y 10 del 40% y 30%, respectivamente. La resección pulmonar o atípica atípica fue el tipo de resección más frecuente, destacando un 20% de resecciones mayores. Los autores concluyeron que la cirugía de M1 era probable que aportara un beneficio en términos de supervivencia [59]. McAfee et al. publicaron su experiencia con 139 pacientes con M1 pulmonares por CCR a lo largo de un periodo de 28 años. La SG a 5 y 20 años era del 30,5% y 16,2%, respectivamente, claramente relacionada con la resección de una M1 solitaria o en aquellos con más de una M1 (36,9% vs 19,3%) [60].

A mediados de la década de los 90, la incapacidad del abordaje videotoracoscópico para poder palpar completamente el pulmón perjudicaba notablemente la capacidad del cirujano para saber si había realizado una resección de todas las lesiones sospechosas de corresponder a M1. Por esta razón, la validez del uso de la resección toracoscópica en el tratamiento de la

enfermedad metastásica es cuestionada seriamente cómo tratamiento de resección pulmonar “radical”, postergándola únicamente como método diagnóstico [61]. Según esta tendencia, McCormack et al. concluyeron en 1996 que la cirugía torácica asistida por videotoracoscopia debía usarse solo como una herramienta de diagnóstico en el manejo de la M1 pulmonar. Así, se requería una toracotomía para lograr una resección completa, que es el principal factor pronóstico de supervivencia para obtener resultados satisfactorios a largo plazo [62].

1.7. REGISTRO INTERNACIONAL DE METASTASIS PULMONARES

El Registro Internacional de Metástasis pulmonares (International Registry of Lung Metastases: IRLM) fue establecido por la European Society of Thoracic Surgery (ESTS) en 1991. Los datos registrados provenían de 18 Centros participantes (13 de Europa, 4 de EEUU y 1 de Canadá) incluyendo un total de 5.206 pacientes intervenidos de metastasectomía pulmonar cubriendo un periodo de más de 40 años. Su publicación en 1997 contribuyó de manera sustancial en la consideración de la metastasectomía pulmonar como un procedimiento efectivo en términos de supervivencia [63].

En la cohorte estudiada existía una importante heterogeneidad en cuanto a los tumores primarios, incluyendo tumores sarcomatosos, germinales, melanoma y epiteliales, representando estos últimos un 43% del total. El CCR fue el tumor epitelial más frecuente en la serie, con un total de 645 pacientes (12%).

La toracotomía unilateral fue el abordaje quirúrgico utilizado en el 58% de los pacientes, la toracotomía bilateral sincrónica o diferida en el 11%, la esternotomía media en el 27%, mientras que la cirugía videotoracoscópica sólo fue utilizada en el 2%. Se realizaron un 67% de resecciones atípicas, 9% de segmentectomías, 21% de lobectomías o bilobectomías y un 3% de neumonectomías. Un 9% de las resecciones fue ampliada a otros lugares extrapulmonares (pared torácica, diafragma, pleural, mediastino, hígado, ...). El 46% de los pacientes contaban con una M1 única y el 26% con 4 o más. Se reportó un 5% de afectación ganglionar (hiliar o mediastínica). El intervalo libre de enfermedad (ILE) medio, entre el tumor primario y la metastasectomía, fue de 19 meses, siendo < 12 meses en el 31%. En el 88% de las ocasiones se consideró que se había realizado una resección completa.

Tras una resección completa, la SG global a los 5, 10 y 15 años fue del 36%, 26% y 22%, respectivamente, para toda la serie. Sin embargo, en el caso de resección incompleta, la SG a 5 y 10 años disminuía a 13% y 7%, respectivamente.

La SG a 5 y 10 años en pacientes afectados de M1 de tumores de origen epitelial fue del 37% y 21%, respectivamente, incluyendo los pacientes cuyo tumor primario era un CCRm.

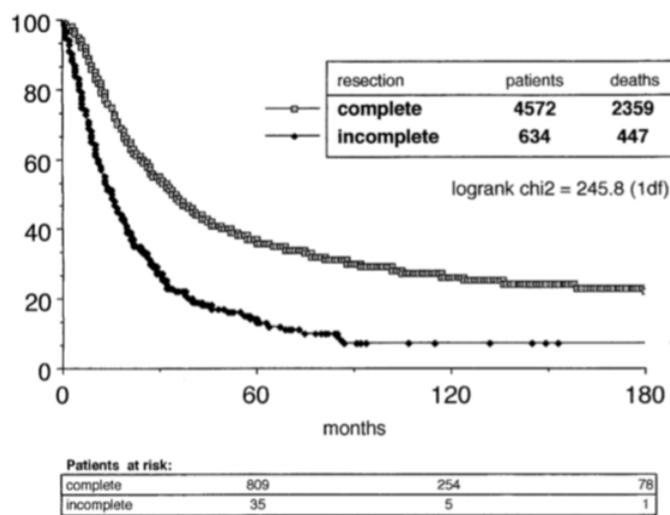


Figura 12. SG tras metastasectomía: resección completa vs resección incompleta a (5, 10 y 15 años). Pastorino U, Buyse M, Friedel G, Ginsberg RJ, Girard P, Goldstraw P, et al. Long-term results of lung metastasectomy: prognostic analyses based on 5206 cases. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1997;113(1):37-49.

Se documentó un 53% de recidiva global en pacientes tras resección completa, siendo de un 46% para los tumores de origen epitelial. Según la histología tumoral se describió un patrón diferente de recidiva, así, para los tumores de origen epitelial y germinal el lugar de las recidivas mostró un comportamiento intermedio entre la afectación intra y extratorácica. En los pacientes sometidos a un segundo episodio de metastasectomía pulmonar, el ILE fue de 17 meses para los tumores epiteliales.

El riesgo relativo de muerte de pacientes con CCR en relación con el resto de las histologías y ajustado por sexo, edad e ILE fue de 0,831 (IC 95%;

0,721-0,959), es decir, un riesgo de muerte menor a la media de los pacientes de la serie.

En el análisis multivariante realizado mediante modelos de regresión de Cox, concluyeron como principales factores pronósticos, además de una completa resección, el número de M1 pulmonares, el ILE y el tipo histológico. En base a dichas variables realizaron una clasificación en grupo pronósticos. Para ello consideraron como mejores puntos de corte para el ILE.

Se establecieron 4 grupos pronósticos en función de los tres factores pronósticos que concluyeron como más determinantes, además de la resección completa. Estos factores eran el ILE, el número de M1 pulmonares y la completa resecabilidad de todas las M1. El punto de corte con un mayor poder predictivo para el ILE fue 36 meses, y la presencia de más de una M1 en el caso del número de M1.

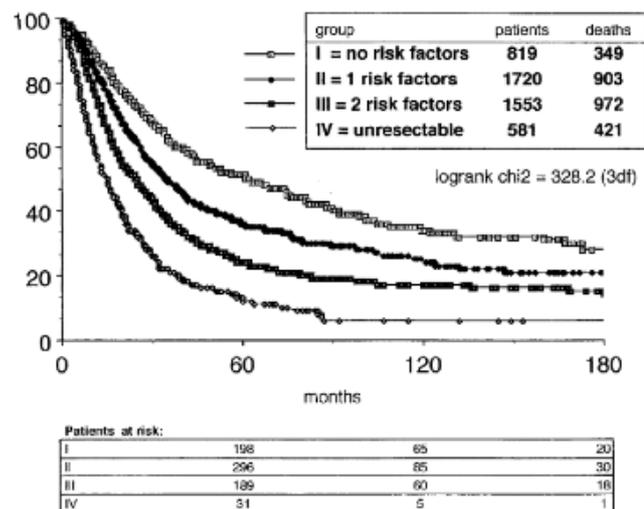


Figura 13. Clasificación en grupos pronósticos de los pacientes sometidos a metastasectomía pulmonar según el IRLM: Grupo I: resecable, no factores de riesgo (ILE > 36 meses y M1 única); Grupo 2: resecable, 1 factor de riesgo (ILE < 36 meses o M1 múltiples); Grupo III: resecable, 2 factores de riesgo (ILE < 36 meses y M1 múltiples); Grupo IV: Irresecable. Pastorino U, Buyse M, Friedel G, Ginsberg RJ, Girard P, Goldstraw P, et al. Long-term results of lung metastasectomy: prognostic analyses based on 5206 cases. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1997;113(1):37-49.

1.8. ETAPA POSTERIOR AL REGISTRO INTERNACIONAL DE METASTASIS PULMONARES

Tras la publicación de los resultados del Registro Internacional de Metástasis Pulmonares en 1997 se produjo un gran impacto en la práctica clínica de la enfermedad pulmonar metastásica y de su manejo quirúrgico. Este impacto se refleja en el aumento de las publicaciones relacionadas con este tema en los años posteriores. Esta tendencia queda reflejada en la curva de citas obtenidas en Pubmed utilizando la estrategia de búsqueda (pulmonary OR lung) AND metastasectomy.

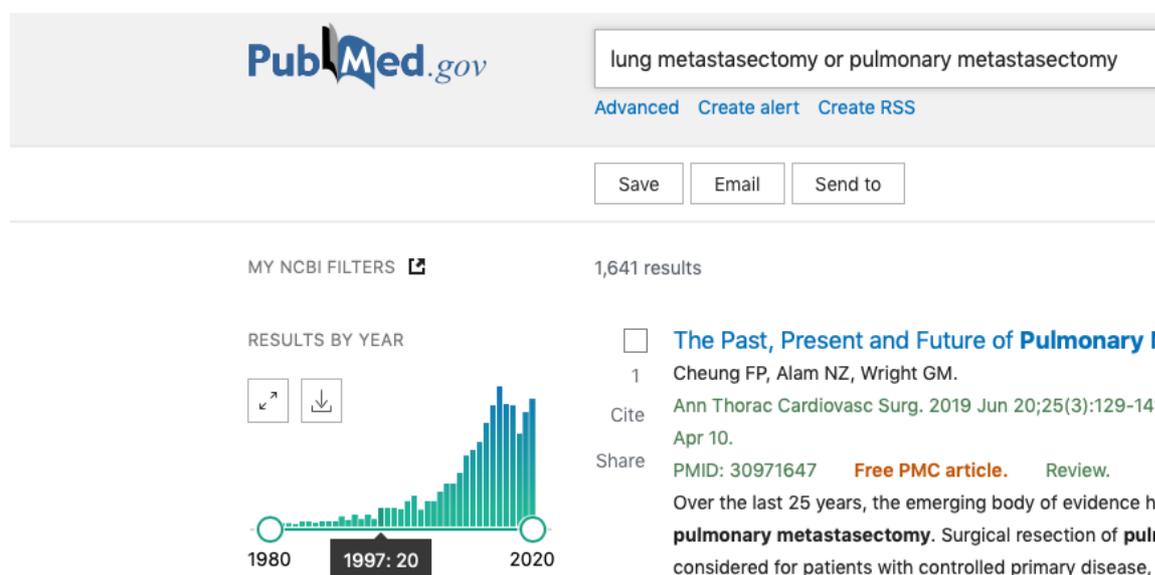


Figura 14. Estrategia de búsqueda y resultados de publicaciones antes y después del IRLM (elaboración propia).

Se han publicado numerosos estudios de casos, donde se refleja una mejoría de la SG de los pacientes con CCRm sometidos a metastasectomía pulmonar [64, 65]. El aumento de la indicación quirúrgica también se ha asociado con el hecho de que se puede realizar de forma segura cuando los pacientes son seleccionados adecuadamente. Las series publicadas describen tasas relativamente bajas de complicaciones graves (1,7% a 15,7%) con tasas muy bajas de mortalidad operatoria (0% a 1,3%) [21].

En los últimos 10 años ha existido un gran avance en el manejo de las M1 de CCR y proliferaron un gran número de series que han intentado dar

respuesta al impacto de las diferentes variables clínicas, además de conocer el posible efecto de las remestastastomías múltiples en caso de enfermedad pulmonar recurrente [66-68].

Como veremos, se han propuesto numerosos factores pronósticos relacionados con la metastastastomía pulmonar en pacientes con CCRm: edad y sexo masculino, el carácter sincrónico o metacrónico de las M1, la existencia de M1 hepáticas previas, el ILE entre la resección del tumor primario y las M1 pulmonares o entre las metastastastomía pulmonares realizadas, la eliminación completa de las metástasis, la afectación ganglionar torácica, el nivel CEA pre-metastastomía y un mes después de la misma, M1 única vs múltiple localización metastásica pulmonar, el papel de la QMT de inducción y adyuvante, el tipo de abordaje y quirúrgico y la extensión de la resección pulmonar realizada, diferentes variaciones sobre el tipo histológico del tumor primario y su grado de diferenciación, así como la embolia vascular en el examen histopatológico [43, 69-71].

Ref.	Year	Patients (n)	5-yr survival	Px factor
Zink <i>et al</i> ^[52]	2001	110	32.6%	Number of mets, CEA, size of mets
Rena <i>et al</i> ^[75]	2002	80	41.1%	DFI, number of mets, CEA
Saito <i>et al</i> ^[41]	2002	165	39.6%	LN mets, CEA
Pfannschmidt <i>et al</i> ^[27]	2003	167	32.4%	LN mets, CEA, number of mets
Inoue <i>et al</i> ^[54]	2004	128	45.3%	Primary tumor stage, distribution of mets
Melloni <i>et al</i> ^[44]	2006	81	42.0%	Primary tumor stage, complete resection
Yedibela <i>et al</i> ^[39]	2006	153	37.0%	Number of mets, DFI, transfusion
Welter <i>et al</i> ^[46]	2007	169	39.1%	DFI, number of mets, LN mets
Lin <i>et al</i> ^[39]	2009	63	43.9%	DFI, type of resection
Onaitis <i>et al</i> ^[27]	2009	378	78.0% ¹	Age, sex, DFI, number of mets
Watanabe <i>et al</i> ^[31]	2009	113	67.8%	CEA, lymphatic invasion
Landes <i>et al</i> ^[30]	2010	40	43.4%	Prior history of liver mets
Riquet <i>et al</i> ^[67]	2010	127	41.0%	Complete resection
Zabaleta <i>et al</i> ^[104]	2011	84	54.0%	Prior history of liver mets, LN mets, DFI, number of mets

Figura 15. Tabla resumen de factores pronósticos asociados y supervivencia en metastastastomía pulmonar por CCRm. Kim HK, Cho JH, Lee HY, Lee J, Kim J. Pulmonary metastastastomy for colorectal cancer: how many nodules, how many times? *World J Gastroenterol.* 2014;20(20):6133-45.

1.9. FACTORES PRONOSTICOS ASOCIADOS: ESTUDIOS Y REVISIONES SISTEMATICAS.

McCormack et al., con una amplia experiencia en metastasectomía pulmonar y numerosos estudios previos al respecto, publicaron en 1998 el resultado de su experiencia en 287 pacientes sometidos a metastasectomía pulmonar por M1 de CCR en los últimos 30 años. Reportaban una SG a 5 y 10 años del 40% y 32%, respectivamente [72].

En 2004, Vogelsang et al. publicaron los posibles factores pronósticos clínicos en su serie de 75 pacientes con M1 por CCR, sometidos a 104 resecciones pulmonares R0. La SG a 3 y 5 años fue de 47 y 27%, respectivamente. El subgrupo de pacientes con un tamaño máximo de la lesión pulmonar (< 3,75 cm) y un ILE >10 meses obtuvo una SG a 5 años del 39%, el subgrupo de pacientes con un tamaño de lesión mayor y un ILE menor tan sólo del 11% [73].

Melloni et al. publicaron en 2006 su experiencia con 81 pacientes con CCRm intervenidos mediante metastasectomía pulmonar. Con una SG a 3, 5 y 10 años del 50, 42 y 30%, respectivamente. Encontraron que el pronóstico era significativamente peor en pacientes con una resección pulmonar incompleta y según avanzaba el estadiaje del tumor primario [74].

Onaitis et al. publicaron en 2009 un estudio que revisaba una serie de 378 pacientes CCRm intervenidos de M1 pulmonares con intención curativa. El 52% de los casos existía un cáncer de recto y en el 44% de los casos los pacientes habían sido resecados previamente por M1 extratorácicas. La SLE y SG a 3 años fue del 28% y 78%, respectivamente. El análisis multivariante reveló varios predictores independientes de recurrencia: edad < 65 años, sexo femenino, ILE < 1 año y un número de M1 > 3. No fue curado ninguno de los 44 pacientes que presentaban tres o más lesiones pulmonares y un ILE < 1 año. Por el contrario, la SLE fue del 49% a los 3 años para aquellos pacientes con una M1 pulmonar y un ILE > 1 año [75].

La primera gran revisión sistemática sobre el papel de la metastasectomía pulmonar con intención curativa en pacientes con CCRm, fue publicada en 2007 por Pfannschmidt et al. Incluyeron series con > 40 pacientes o con un seguimiento oncológico > 24 meses. Así, se incluyeron 17 series con

un total de 1.684 pacientes [76].

Es importante destacar la heterogeneidad entre los diferentes estudios analizados tanto respecto al número y al tipo de factores pronósticos, como a la definición y/o determinación de cada uno de esos factores pronósticos descritos. Hubo 14 factores diferentes en las categorías analizadas por importancia pronóstica en los diferentes estudios: demográficos (edad y sexo), características del tumor primario (TNM, estadio, histología, origen), M1 pulmonares (número, tamaño, lateralidad, tipo de resección, afectación de los ganglios linfáticos), ILE, valor del CEA preoperatorio, diferentes patrones histológicos del tumor primario y de las M1 pulmonares.

Para todos los pacientes intervenidos, la serie mostró una SG media a 5 años del 48% (rango 41,1-56%). 13 estudios presentaron SG a 5 años para pacientes sometidos a resecciones R0, ya sea para toda la población del estudio o para subgrupos de pacientes. La mediana de SG a 5 años para la resección R0 fue del 39,6% (24%-56,0%). Tres estudios informaron de una SG a 5 años del 0% (0%-21%) en pacientes sometidos a resección no radical (R1 o R2).

Los dos factores pronósticos que con más frecuencia se demostraron como variables independientes en los respectivos análisis multivariante fueron los niveles de CEA (9 series) y el número de M1 pulmonares (5 series). Sin embargo, si tenemos en cuenta el número de estudios que analizaron cada factor pronóstico, el CEA (9/16) y la afectación ganglionar linfática (4/9) resultaron ser los factores clínico-patológicos más determinantes en una mayor proporción de series.

Cabe destacar que la mayoría de los estudios no aportaban información respecto al abordaje quirúrgico empleado, no se encontraron diferencias significativas en el análisis multivariante respecto a la SG entre los diferentes abordajes quirúrgicos realizados. En relación al tipo de resección pulmonar, la resección pulmonar menor (resección pulmonar atípica o en cuña y la segmentectomía pulmonar) fue el procedimiento quirúrgico más frecuente con un total de 804 pacientes. En 447 pacientes se realizó una lobectomía y en 21 pacientes una neumonectomía. En sólo un estudio se observó un mejor pronóstico en pacientes sometidos a una resección pulmonar menor respecto a una resección pulmonar anatómica con una SG a 5 años de 39% vs 25%,

respectivamente [73]. En la mayoría de los estudios el tipo de resección pulmonar no resultó ser un factor pronóstico de supervivencia.

El mismo grupo de autores realizó una nueva revisión sistemática en 2010 pero que ha aportado poca información adicional respecto a la revisión original. Se incluyeron 11 estudios con 1307 pacientes, empleando los mismos criterios descritos con anterioridad en la revisión previa original. La totalidad de los estudios reportaron una SG a 5 años tras resección completa entre un 40 y un 68%. Sin embargo, se realizó un análisis de los mismos parámetros que en la revisión previa sin poder hallar ninguno de ellos cómo marcador pronóstico [77].

Otra revisión, publicada en 2010 por Florentino et al., incluía 101 artículos con un total de 3504 pacientes, aunque sólo 51 artículos contenían suficiente información con una adecuada calidad. En 25 de los estudios se especificaba una SG a 5 años del 50% (rango 45%-55%) tras una metastasectomía pulmonar única. Existían pocas diferencias respecto a los pacientes estudiados a lo largo del tiempo en relación a variables clínicas y factores de riesgo. Si existían un aumento en el porcentaje de pacientes sometidos también a metastasectomía hepática o pulmonar bilateral. Sin embargo, pocos estudios especificaban la SG en metastasectomía múltiples, aunque ésta era inferior en los pocos estudios que así lo reflejaban. En el análisis multivariante se asoció la elevación del valor del CEA preoperatorio con una SG menor [78].

En cuanto a estudios españoles podemos destacar la serie publicada por Zabaleta et al. en 2011, una serie de 84 pacientes. Un 20% de los pacientes tenían antecedentes de metastasectomía hepática. La SG a 5 años fue del 54%. En el análisis multivariante resultaron factores pronósticos adversos la cirugía hepática previa, la afectación ganglionar torácica, un ILE < a 48 meses y la presencia de >1 M1 pulmonar. Del mismo modo en pacientes con afectación hepática previa, el pronóstico empeoraba contra menor era el ILE entre el tumor primario y la cirugía hepática [79].

En otra revisión publicada en 2012 por Salah et al. se analizaron 8 series quirúrgicas publicadas con un total de 927 pacientes y 1112 metastasectomías realizadas. El análisis multivariante identificó tres factores pronósticos adversos: un nivel CEA > 5 ng / ml; ILE < 36 meses; la existencia de > 1 M1 pulmonar. Los pacientes se clasificaron en 3 grupos de riesgo: bajo, intermedio

y alto, de acuerdo a un modelo pronóstico de metastasectomía pulmonar. La SG a 5 años para cada grupo fue de 68.2%, 46.4% y 26.1%, respectivamente. La QMT peroperatoria y la metastasectomía hepática previa no tuvieron influencia en la SG [80].

Hirosawa et al. publicaron en 2013 un estudio multicéntrico retrospectivo con la participación de 19 centros japoneses reclutando 266 pacientes con CCRm (en representación de la Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum). La SG a 5 años fue del 56%, resultaron ser el estadio T4 para el tumor primario y la presencia de enfermedad N2, el número de M1 > 3, la distribución bilateral de las lesiones pulmonares, un ILE < de 2 años y los niveles de CEA previos a la resección > 5 ng/ml los factores adversos hallados [81].

Un estudio multicéntrico, publicado por Iida et al. en 2013, incluyó una muestra de 1.030 pacientes con la participación de 26 centros japoneses (Metastatic Lung Tumor Study Group). En este caso los factores pronósticos adversos destacados fueron el número y tamaño de las M1, la resección radical de las mismas y la afectación ganglionar [82].

Renaud et al. publicaron en 2014 los resultados de su estudio sobre 320 pacientes. Demostraron que la afectación ganglionar y hepática aparecía como factor pronóstico tanto en el análisis univariante como multivariante. Sin embargo, ni la SLE ni el valor CEA preoperatorio parecían tener un impacto en la SG [83].

Gonzalez et al. realizaron una revisión sistemática en 2013 con el objetivo de analizar los factores de riesgo de supervivencia tras la realización de una metastasectomía pulmonar por CCRm. El metaanálisis incluía las series publicadas con > 40 pacientes. Se analizaron 25, con un total de 2.925 pacientes. Se asociaron 4 factores con una peor supervivencia: un ILE corto; M1 pulmonares múltiples; ganglios linfáticos hiliares y/o mediastínicos positivos; CEA preoperatorio elevado. No se relacionó el antecedente de resección de M1 hepáticas con una peor supervivencia [84].

Este mismo autor realizó en 2015 una nueva revisión que analizaba los factores de riesgo preoperatorios en pacientes con M1 CCRm. Estudiaron 5 series con un total de 146 pacientes, la SG y SLE a 5 años fue del 54,4% y

29,3%, respectivamente. En el análisis univariante, los factores asociados con una peor SG incluían la afectación metastásica de ganglios linfáticos torácicos y el tamaño de la M1 pulmonar más grande (≥ 2 cm). Sin embargo, no influyeron en la SG ni la QMT adyuvante ni la detección de M1 pulmonares de forma sincrónica o de la M1 hepática metacrónica. En el análisis multivariante, sólo la afectación ganglionar apareció como factor independiente [85].

Study	Year	No. of patients	Age (years)	Lung metastases	Median survival (months)	5-Year survival (%)	Prognostic factors of prolonged survival
Zink ³¹	2001	110	58	56 solitary, 54 multiple	41	32	Normal CEA, single LM, prolonged DFI
Sakamoto ⁸	2001	47	61	30 solitary, 17 multiple	18.5	48	Normal CEA
Saito ⁹	2002	165	61	104 solitary, 61 multiple	NA	40	Normal CEA, no lymph node, single LM
Pfannschmidt ²²	2003	167	60	84 solitary, 83 multiple	40	32	No lymph node, single LM, normal CEA
Vogelsang ³⁰	2004	75	58	65 solitary, 10 multiple	33	27	Size metastasis <3 cm, prolonged DFI
Kanemitsu ⁷	2004	313	61	NA	38	38	Normal CEA, single LM, no lymph node
Inoue ²³	2004	128	61	95 solitary, 33 multiple	49	45	Single LM, normal CEA, no lymph node
Yedibela ¹⁹	2006	153	59	101 solitary, 40 multiple	43	37	DFI >36 months, single LM
Iizasa ²⁴	2006	75	60	53 solitary, 22 multiple	NA	41	Normal CEA, single LM
Melloni ¹⁰	2006	81	61	44 solitary, 37 multiple	37	42	R0 lung resection
Koga ²⁰	2006	58	63	49 solitary, 9 multiple	27	29	Single LM, normal CEA, no lymph node
Welter ²⁹	2007	169	62	81 solitary, 88 multiple	47.2	39	Single LM, no lymph node
Lee ¹¹	2007	59	55	35 solitary, 24 multiple	NA	50	Normal CEA, single LM
Rama ¹²	2009	61	61	37 solitary, 24 multiple	67	48	Single LM, normal CEA, DFI >36 months
Onaitis ¹³	2009	378	61	226 solitary, 152 multiple	NA	25 (disease-free)	Prolonged DFI, <3 LM
Lin ¹⁵	2009	63	59	41 solitary, 22 multiple	NA	44	No liver metastases, DFI >12 months
Chen ¹⁶	2009	84	65	62 solitary, 22 multiple	NA	60	Unilateral LM
Watanabe ²⁵	2009	113	62	83 solitary, 30 multiple	NA	68	Normal CEA, no lymph node
Takakura ¹⁷	2009	56	64	37 solitary, 19 multiple	NA	48	DFI >12 months, normal CEA
Riquet ¹⁴	2010	127	65	75 solitary, 42 multiple	45	41	No vascular invasion
Landes ²⁶	2010	40	63	27 solitary, 13 multiple	NA	43	No liver metastasis
Hwang ²⁸	2010	125	60	77 solitary, 48 multiple	37	48	DFI >6 months, no lymph node, normal CEA
Suemitsu ²⁷	2011	57	63	23 solitary, 34 multiple	65.2	54	T1-T2 stage of CRC
Borasio ¹⁸	2011	137	63	82 solitary, 55 multiple	36.2	55	Single LM, DFI >24 months, R0 resection
Zabaleta ²¹	2011	84	65	65 solitary, 19 multiple	72	54	No lymph node, single LM

CEA carcinoembryonic antigen, LM lung metastases, DFI disease-free interval, NA not applicable, CRC colorectal cancer

Figura 16. Factores de riesgo asociados a la SG en metastasectomía por CCRm. Revisión sistemática y metaanálisis. Gonzalez M, Poncet A, Combescure C, Robert J, Ris HB, Gervaz P. 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.

En un estudio publicado en 2015 por Hamaji et al. sobre 518 pacientes sometidos a metastasectomía pulmonar por CCRm, la SG a 5 y 10 años fue del 47 y 28%, respectivamente. En el 38% de los pacientes no se realizó disección de ganglios linfáticos. A los pacientes que se les realizó algún tipo de estudio

ganglionar, tenían ganglios positivos en un 8%. La SG a 5 y 10 años para cada grupo fue del 48% y 29% y 20%, respectivamente. El único predictor significativo de supervivencia en el análisis multivariado fue la metástasis en los ganglios linfáticos mediastinales. La presencia de afectación ganglionar hilar vs mediastínica no afectó a la SG y no hubo un beneficio significativo en la SG de la disección ganglionar sistemática en el grupo de ganglios linfáticos positivos [86].

Un trabajo publicado por Andrés et al. en 2015 comparó la supervivencia de tres grupos de pacientes con antecedente de CCR y diagnóstico de M1 hepáticas y/o pulmonares. El primer grupo (n=9185) incluyó pacientes con resección de M1 hepáticas sin presencia de M1 pulmonares; el segundo grupo (n=149) fueron pacientes sometidos a metastasectomía hepática y pulmonar; el tercer grupo (n=285) lo constituyeron pacientes con M1 hepáticas y pulmonares, pero sólo sometidos a cirugía hepática. La SG ajustada a 5 años fue similar para los grupos 1 y 2 (51 vs 45%, respectivamente), pero peor para el grupo 3 (14%). Los autores, por lo tanto, concluyeron que el pronóstico de los pacientes sometidos a metastasectomía hepática y pulmonar era similar al de aquellos que sólo fueron intervenidos de enfermedad secundaria hepática [87].

Embún et al. desarrollaron en 2016 un modelo causal de supervivencia basado en cuatro variables, representando los resultados del Registro Español de Metastasectomía Colorrectal (GECMP-CCR-SEPAR). El modelo de supervivencia resultante consistió en los siguientes factores pronósticos: ILE \leq 12 meses; nivel CEA $>$ 5 ng/ml; enfermedad pulmonar bilateral; afectación de los ganglios linfáticos torácicos. Este estudio poseía puntos importantes a su favor, el primero es que es bastante improbable que los diferentes planes de tratamiento sistémico utilizados durante los últimos años hubieran podido influir en los resultados obtenidos, dado el escaso tiempo de reclutamiento de la muestra (2 años). Segundo, el estudio constituye una amplia representación del Sistema Nacional de Salud español, reflejando la práctica habitual respecto al manejo de los pacientes quirúrgicos afectados de CCRm [88].

Variables in the Equation	HR	95% CI	β	p Value
DFI	1.761	1.219-2.543	0.566	0.003
CEA	1.505	1.044-2.171	0.409	0.028
Laterality	1.818	1.202-2.751	0.598	0.005
t-LNI	2.717	1.44-5.128	1	0.002

β = standardized regression coefficient; CEA = carcinoembryonic antigen level level ≤ 5 vs >5 ng/mL; CI = confidence interval; DFI = disease-free interval >12 vs ≤ 12 months; HR = hazard ratio; Laterality = unilateral vs bilateral pulmonary disease; t-LNI = thoracic lymph node involvement, no vs yes.

Figura 17. Modelo causal de supervivencia específica de enfermedad según el GECMP-CCR. Embun R, Rivas de Andres JJ, Call S, de Olaiz Navarro B, Freixinet JL, Bolufer S, et al. Causal Model of Survival After Pulmonary Metastasectomy of Colorectal Cancer: A Nationwide Prospective Registry. *Ann Thorac Surg*. 2016;101(5):1883-90.

Una revisión publicada en 2016 por Lumachi et al. analizó 1.669 pacientes de 15 estudios, todos los estudios incluían > 50 pacientes sometidos a metastasectomía pulmonar por CCRm con intención curativa. Demostraron una SG media a 5 años del 49% (rango del 25 al 75%). El sexo femenino parecía tener relación con una peor SG, sin embargo, no se relacionaba la edad avanzada ni las características del tumor primario [89].

Pages et al. publicaron en 2016 una revisión que incluía 354 pacientes intervenidos mediante metastasectomía pulmonar por CCR con intención curativa, reclutados en 5 Servicios de Cirugía Torácica franceses. El tipo de resección pulmonar empleado fue resección pulmonar atípica única en el 34,7%, múltiple en el 23,4%, 32,9% lobectomía y 7,6% segmentectomía. Sólo en el 17% de los pacientes se realizó un abordaje VATS (*video assisted thoracic surgery*). En el análisis univariado, la recurrencia acumulada de 5 años se asoció significativamente con la ausencia de disección de los ganglios linfáticos mediastínicos. En el análisis multivariante, los factores asociados con peor SG a 5 años fueron: American Society of Anesthesiologists score (ASA) ≥ 3 ; ≥ 2 M1 pulmonares; la realización de una neumonectomía (5 neumonectomías realizadas en la serie). [90].

Se dispone de poca información sobre la morbilidad y mortalidad postoperatorias después de una metastasectomía pulmonar. Rodríguez-Fuster et al. describieron la morbilidad y mortalidad postoperatorias basándose en los datos referentes al GECMP-CCR-SEPAR. El primer episodio de cirugía pulmonar por M1 pulmonares de CCR se asoció con tasas de mortalidad y

reoperación muy bajas (<1%). La tasa de morbilidad postoperatoria global fue del 16%, resultando la fuga de aire persistente la complicación más comúnmente asociada. En el análisis multivariado, los factores de riesgo independientes de morbilidad postoperatoria fueron la resección pulmonar mayor y la comorbilidad respiratoria y/o cardiovascular. La cirugía videotoracoscópica mostró ser un factor protector [91].

En 2016 se publicó un estudio con el objetivo de investigar la SG y los factores pronósticos en 52 pacientes con M1 hepáticas y pulmonares de CCRm sometidos a metastasectomía con intención curativa. Con una SG a 5 años del 54% para los pacientes con M1 sincrónicas de hígado y pulmón, y del 58% para las M1 de hígado y pulmón metacrónicas. Se observó un mal pronóstico en los casos de localización del tumor primario en el recto, M1 pulmonares múltiples (≥ 2) y progresión de la enfermedad después de la QMT pre-metastasectomía. Sin embargo, no se detectó influencia en la SG para M1 pulmonares bilaterales, afectación de ganglios linfáticos torácicos, recurrencia de la enfermedad e ILE < 36 meses [92].

En otra revisión realizada en 2016 por Tsitsias et al. abordaron la siguiente pregunta, ¿existe un subgrupo específico de pacientes que se beneficiaría de la metastasectomía pulmonar en CCRm? Identificaron un total de 524 artículos, de los cuales un metaanálisis, una revisión sistemática y 17 estudios retrospectivos, representaron la mejor evidencia para responder a la pregunta clínica. Los factores pronósticos incluyeron el tamaño y el número de M1, la afectación de los ganglios linfáticos intratorácicos, los niveles de CEA preoperatorios y la respuesta a la QMT de inducción [93].

En el artículo publicado en 2016 por Call et al. basado en los datos del GECMP-CCR-SEPAR, se plantearon estudiar la afectación ganglionar. Se realizó una linfadenectomía en el 48% de los pacientes, de estos pacientes, se encontró afectación ganglionar en el 10%. La SG a 3 y 5 años según el estado de los ganglios linfáticos fue del 73,5 y 58,3% en ausencia de afectación ganglionar; 50,5 y 24,8% cuando se confirmó afectación; 69 y 44% para aquellos con estatus de afectación ganglionar desconocida, respectivamente [94].

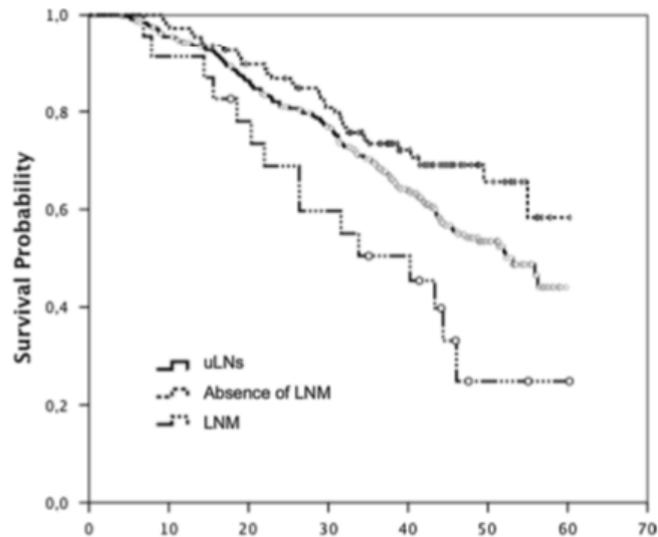


Figura 18. Curva de supervivencia según el estatus ganglionar (afectación ganglionar; ausencia de afectación ganglionar; afectación ganglionar desconocida). Call S, Rami-Porta R, Embun R, Casas L, Rivas JJ, Molins L, et al. Impact of inappropriate lymphadenectomy on lung metastasectomy for patients with metastatic colorectal cancer. *Surg Today*. 2016;46(4):471-8.

En 2017, Maniwa et al. recogieron datos clínicos de pacientes con M1 pulmonares de origen en CCR sometidos a una metastasectomía con intención curativa en 46 instituciones japonesas. De los 898 pacientes elegibles, 247 tenían M1 múltiples y fueron analizados. La tasa de SG a los 3 y 5 años fue del 75% y del 58%, respectivamente. Para evaluar la heterogeneidad del tamaño tumoral se utilizó una diferencia entre los diámetros tumorales máximo y mínimo ($D_{\text{máx-min}}$), en los hallazgos patológicos. Tomando como punto de corte 5 mm, la SG fue significativamente diferente entre los grupos de M1 con un tamaño \leq a 5 mm y $>$ 5 mm con una SG a 5 años del 66.5% y 53.3%, respectivamente. El análisis multivariado reveló que el ILE desde la resección de la lesión primaria, el valor CEA, el número de M1 pulmonares y la $D_{\text{máx-min}}$ fueron factores pronósticos independientes [95].

Otra revisión realizada en 2017 por Zabaleta et al. identificó 28 artículos que evaluaron la SG tras metastasectomía pulmonar en pacientes con M1 hepáticas previas. El 63,2% los pacientes con antecedentes de M1 hepáticas resecadas tenían SG más baja que aquellos que no tenían dicho antecedente. La conclusión fue que el antecedente previo de M1 hepáticas parece ser un factor pronóstico negativo [96].

Zellweger et al. publicaron en 2018 otra revisión basada en 21 estudios que englobaba 8.361 pacientes con metastasectomía por CCRm. Los estudios

debían contener un umbral mínimo en el número de pacientes reportados (sin M1 hepáticas previas: $n \geq 100$; con resección previa de M1 hepáticas: $n \geq 50$; cirugía torácica repetitiva: $n \geq 30$). Objetivó una tasa de SG a 5 años del 24 al 82% tras la primera metastasectomía. Los pacientes más beneficiados por la cirugía eran aquellos que presentaban una M1 pulmonar unilateral aislada con un nivel de CEA normal y sin compromiso de los ganglios linfáticos. Sin embargo, su conclusión resaltaba que no existe un estándar para el tratamiento quirúrgico en pacientes con CCR con M1 pulmonares [97].

También en 2018 encontramos otra revisión publicada por Macherey et al. sobre pacientes diagnosticados de CCR con M1 hepáticas y/o pulmonares. Incluyeron 11 estudios con un total de 2.891 pacientes, los estudios debían incluir > 100 pacientes sometidos a metastasectomía pulmonar. La serie arrojaba un intervalo de SG a los 5 años del 53-75,5% y de SLE a 5 años del 33-50,9%. Reportaban una tasa de recidiva intratorácica entre el 25,2 y el 42,9% en pacientes con resección completa y las tasas de SG a 5 años variaron del 49 al 75,5% tras una nueva metastasectomía pulmonar. Los pacientes con un elevado valor CEA preoperatorio y afectación ganglionar linfática poseían una SG peor, aunque incluso para estos pacientes la metastasectomía pulmonar podría resultar beneficiosa [98].

Procaccio et al. publicaron en 2019 una revisión centrándose en el perfil clínico, patológico y molecular de las M1 en CCRm. En sus conclusiones comunican que los factores pronósticos clásicamente asociados (como el número de M1, el valor CEA preoperatorio o la afectación metastásica ganglionar torácica), son insuficientes para predecir la SG después de la metastasectomía pulmonar. Concluyeron que los esfuerzos de investigación se centrarían en estudiar las características biológicas de las lesiones pulmonares para poder definir mejor el pronóstico y la respuesta al tratamiento y así proponer un mejor manejo local y sistémico [99].

En 2019, Lemini et al. publicaron un estudio consultando la National Cancer Data Base (NCDB), cuyo objetivo era investigar la relación existente entre la resección del tumor primario con la metastasectomía hepática y/o pulmonar y la SG en pacientes diagnosticados con CCRm. De 31.172 pacientes, se dividieron según se hubiera realizado o no una cirugía y, de ser así, si hubo una metastasectomía involucrada. 13.214 (42.4%) se sometieron a cirugía, mientras que 17.958 (57.6%) no lo hicieron. Entre estos, el 81.3% de los pacientes tenían M1 hepáticas exclusivamente, mientras que el 18.7% de

los pacientes tenían M1 hepáticas y pulmonares sincrónicas. La mediana de supervivencia fue significativamente mejor para aquellos que se sometieron a cirugía (ya sea sobre el tumor primario sólo o asociada a metastasectomía) en comparación con aquellos que no lo hicieron (21.8 vs. 7.5 meses). Las conclusiones que obtuvieron fueron que la cirugía sobre el tumor primario, en pacientes seleccionados, proporciona una mejora notable en la tasa de SG. Sin embargo, el papel de la metastasectomía seguía siendo controvertido ya que no existía diferencia en los resultados de SG entre los pacientes que la recibieron y los que no [100].

En 2020 se publicó una revisión sistemática y el primer metaanálisis que estudiaba el papel de la QMT peroperatoria después de la resección completa de M1 pulmonares en CCRm, seleccionando 8 estudios. Se analizó la SG, la supervivencia libre de progresión, supervivencia libre de recurrencia y la SLE. La QMT peroperatoria tuvo un efecto favorable significativo sobre las diferentes supervivencias [101].

Otro artículo publicado por Oweira et al. en 2020, basado en una cohorte contemporánea de 16.372 pacientes con M1 sincrónicas hepáticas o pulmonares aisladas tratadas con o sin resección quirúrgica. Se incluyeron 14.832 pacientes con M1 hepáticas y 1.540 con M1 pulmonares aisladas. Los pacientes sometidos a metastasectomía hepáticas tuvieron una mejor SG en comparación con los pacientes que no se sometieron a resección quirúrgica de las M1 hepáticas (mediana 38 vs 13 meses). Del mismo modo, los pacientes que se sometieron a resección quirúrgica de M1 pulmonares tuvieron una mejor SG en comparación con los pacientes que no se sometieron a resección quirúrgica pulmonar (mediana de 45 vs a 19 meses). La metastasectomía hepática se asoció con un riesgo reducido de muerte, al igual que la metastasectomía pulmonar. Pese a estos resultados, sus autores concluyeron que la diferencia de SG no se debía atribuir totalmente al efecto de la metastasectomía. Los pacientes que fueron seleccionados para la resección quirúrgica probablemente tenían una extensión limitada de la enfermedad y un mejor perfil médico (por lo tanto, una mejor supervivencia), dado que era un estudio no controlado basado en una cohorte de población [8].

1.10. FIABILIDAD RADIOLOGICA PREOPERATORIA

La TC es la técnica de imagen considerada de elección para el estudio de extensión intratorácica de la enfermedad metastásica, estimando el número de M1 pulmonares y su potencial resecabilidad. La poca fiabilidad entre el hallazgo preoperatorio radiológico y el anatomopatológico postquirúrgico, podría conducir a una resección incompleta o al rechazo de los pacientes para someterse a tratamientos potencialmente curativos [102].

Por otro lado, la TC es una herramienta operador dependiente, resultando una parte de las conclusiones, que de su estudio se deriven, a la pericia y experiencia del radiólogo observador. Un estudio de Chen et al. en 2019 mostró hasta un 36% de M1 pulmonares perdidas. Cuando se pasaron por alto las M1, hubo una diferencia estadísticamente significativa en su distribución dentro de las subregiones de los pulmones, la proximidad a los vasos sanguíneos pareció ser un factor significativo en la pérdida de M1 durante el diagnóstico [103].

En el estudio publicado por McCormack en 1993, todos los pacientes tenían una Rx de tórax y sólo 72 pacientes un TC estándar. La Rx de tórax difirió de los hallazgos patológicos en la cirugía en 57 de los pacientes (39%), donde 26/57 pacientes (46%) tenían más lesiones pulmonares. Los hallazgos de la TC diferían en 30 de 72 pacientes (42%), donde 18/72 (25%) de los pacientes tenían más lesiones. Con estos resultados tan poco fiables arrojados por el estudio de imagen preoperatorio, la conclusión sólo podía ser cuestionar la validez de utilizar la resección por videotoroscopia en el tratamiento de la enfermedad metastásica debido a la incapacidad para palpar adecuadamente todo el pulmón, afectando notablemente la capacidad del cirujano para saber si se ha realizado una resección de todas las lesiones [61].

La mejoría constante de la tecnología de la imagen en el estudio preoperatorio del nódulo pulmonar ha sido constante, así en 1999 ya se demostró una superior sensibilidad del TC helicoidal vs al TC convencional. En las lesiones pulmonares detectadas, por al menos un observador, la sensibilidad de la TC torácica helicoidal fue del 69% para los nódulos intrapulmonares < 6 mm, del 95% para los nódulos intrapulmonares ≥ 6 mm y del 100% para M1 intrapulmonares probadas histológicamente ≥ hasta 6 mm. Sin embargo, las conclusiones del estudio eran que ante las limitaciones en la

detección de nódulos intrapulmonares < 6 mm y de lesiones pleurales, la exploración quirúrgica completa debía seguir siendo el procedimiento de elección en pacientes sometidos a metastasectomía pulmonar [104].

Según los resultados derivados del Registro Internacional de Metástasis Pulmonares, la fiabilidad de la TC para detectar el número exacto de nódulos pulmonares fue del 61%. Con estos hallazgos, los autores concluyeron que se precisaba de la palpación bilateral manual para una correcta resección completa de todas las M1 pulmonares y estadificación final [63].

Numerosos artículos han intentado correlacionar la fiabilidad diagnóstica de las pruebas de imagen con la palpación quirúrgica. En 1999, Diederich et al. publicaron un estudio donde mostraban una sensibilidad del 69% para la TC helicoidal, en nódulos pulmonares ≤ 5 mm con demostración histológica de malignidad, mientras que en nódulos de > 5 mm era del 100%. Sin embargo, solo el 48% de las lesiones resegadas resultaron ser M1, suponiendo un porcentaje muy elevado de falsos positivos [104].

Margaritora et al. compararon en 2002, la efectividad de la valoración radiológica del TC de alta resolución (HRTC) y del TC helicoidal de las metástasis pulmonares. Cabe destacar la heterogeneidad en cuanto al tumor primario de los 161 pacientes estudiados. La sensibilidad de la TC helicoidal superaba a la de la HRCT (75% vs 82%). Sin embargo, concluían que la exploración manual completa mediante toracotomía seguía siendo el procedimiento de elección para los pacientes sometidos a metastasectomía pulmonar, debido a la limitación en la evaluación radiológica preoperatoria de las lesiones pulmonares < 6 mm [105].

Parsons et al. en un estudio publicado en 2004, compararon la TC estándar con la TC helicoidal. 34 pacientes fueron intervenidos mediante 41 casos de metastasectomía con palpación pulmonar. La exploración pulmonar reveló un 22% más de M1 con una sensibilidad del 78% para la TC helicoidal. Los análisis de subgrupos relativos a las diferentes histologías del tumor, ILE, la presencia de una sola lesión frente a múltiples, el intervalo entre la TC y la metastasectomía y el tamaño de la lesión más grande no pudieron identificar una cohorte en la que ya no fuera necesaria la palpación pulmonar pese al estudio preoperatorio mediante TC helicoidal [106].

Otro estudio de este mismo autor publicado en 2007 concluye que la TC helicoidal no detecta M1 pulmonares entre el 46-47%, independientemente de la información clínica aportada al radiólogo ni de la capacidad de éste para la interpretación de las imágenes. Por este motivo propusieron la realización de una TC preoperatorio y otra posoperatoria además de la necesidad de realizar una adecuada palpación pulmonar intraoperatoria para garantizar una resección completa [107].

Cerfolio et al. publicaron un estudio en 2009, comprendía 57 pacientes afectados de diferentes tumores primarios con sospecha de M1 pulmonares por TC helicoidal. En 12 de los pacientes el tumor primario era un CCR. Tras la realización de una toracotomía, 4/12 pacientes tenían más lesiones de las esperadas, sin embargo, sólo en un paciente la lesión era maligna [108].

El mismo autor publicó en 2011 otro estudio con un planteamiento similar. De un total de 152 pacientes, 48 tenían un CCR con imágenes de al menos una lesión pulmonar sospechosa metastásica. En 9 de los 13 pacientes (18,7%) que se resecaron nódulos adicionales, éstos resultaron malignos [109].

Otro estudio publicado por Chung et al. en 2011, analizó 91 pacientes en los que se realizaron 120 metastasectomías mediante toracotomía y palpación manual pulmonar con confirmación histológica. Concluían que la sensibilidad de la TC helicoidal en la detección de M1 pulmonares podía llegar al 95,5% en pacientes con CCR con una única lesión M1 pulmonar, siendo menor si existen múltiples lesiones (> 3) o éstas son bilaterales. Una lesión pulmonar solitaria unilateral demostrada en la TC preoperatoria es un factor independiente para la predicción de lesiones metastásicas adicionales. Si es factible, la cirugía videotoracoscópica podría estar justificada en este grupo de pacientes [110].

En 2012, una revisión de Parnaby et al. observó las diferentes estrategias de estadificación del tórax. Las modalidades incluyeron radiografía de tórax, TC y PET. En la TC, la incidencia de M1 pulmonares en pacientes con cáncer en recto varió del 10 al 18%, mientras que en pacientes con cáncer de colon varió del 5-6%. La incidencia de M1 sincrónicas hepáticas y pulmonares, en comparación con la incidencia general de M1 pulmonares, osciló entre 45 y 70%. No hubo evidencia que informara la superioridad de PET-TC vs TC para la detección de M1 pulmonares o la caracterización de nódulos pulmonares indeterminados (NPI) [20].

Zabaleta et al. publicaron en 2013 un estudio sobre 183 pacientes sobre los que se realizó una metastasectomía pulmonar mediante toracotomía. Los pacientes > 60 años, con 1 ó 2 M1 de origen CCR o una M1 única de cualquier otro origen, se consideraron como el grupo con baja probabilidad de reseca más M1 de las observadas en la TC preoperatoria. Sólo en el 4.4% de pacientes de este grupo definido se escapó alguna M1 [111].

Un estudio publicado en 2017 por Guerrero et al. trataba de determinar la precisión de la TC y la PET para la evaluación del número de M1 en CCR pulmonares y la afectación ganglionar linfática torácica. Se analizaron los datos de 521 pacientes, de los que el 83,5% tenían PET. El número de M1 comprobadas histológicamente se discriminó correctamente en el 61.7% de los casos con TC y en el 61.8% de los casos con PET. Se descubrieron múltiples M1 en el 20.9% de los pacientes con enfermedad única con la TC y en el 24.4% de los casos con PET. El 29.1% presentaron afectación ganglionar patológica. Según el índice kappa, se observó un pobre acuerdo entre los hallazgos de afectación ganglionar y la TC, y un acuerdo débil sobre los hallazgos respecto al PET [112].

Kumar et al. realizaron en 2018 un estudio retrospectivo para evaluar el efecto de la TC en la estadificación y el seguimiento del CCR en pacientes que se sometieron a metastasectomía pulmonar. 27 pacientes (38%) se sometieron a cirugía antes de 2013 y 44 (62%) después de 2013. La SLE a 2 años después de la metastasectomía fue del 49,3% y la SG estimada a 5 años fue del 51,4% (28 meses seguimiento). Hubo un aumento significativo en el número de cirugías/año, mayor detección de M1 pulmonar sincrónica, mayor diagnóstico de M1 extrapulmonares y una mejor SG, después de la introducción de la TC como herramienta de estadificación. El sitio del tumor primario (colon), el estadio ganglionar del tumor primario y la presencia de M1 extrapulmonar, fueron factores pronósticos importantes independientes que afectaron a la SG [113].

Marrón y et al. estimaron el desacuerdo entre el número de lesiones radiológicas y el número de lesiones malignas extirpadas y confirmadas histológicamente en pacientes con M1 pulmonares de CCR, según los datos obtenidos por el GECMP-CCR-SEPAR, cabe destacar que los 404 pacientes del estudio lo conformaban aquellos sometidos a cirugía abierta. Se documentó afectación unilateral radiológica en el 85%, mientras que el 73% presentaron nódulos únicos. Los hallazgos radiológicos y patológicos malignos fueron concordantes en el 78% pacientes. Los dos predictores independientes de

discordancia entre la TC y el número de M1 patológicas fueron la afectación bilateral y el número de nódulos radiológicos. Este modelo explicó el 28% de la variabilidad en la frecuencia de los desacuerdos y discriminó entre acuerdo y desacuerdo en el 85% de los pacientes. Se documentaron diferencias entre los hallazgos radiológicos y patológicos en 1 de cada 5 pacientes. La correlación fue muy precisa en pacientes con nódulos radiológicos únicos. Sin embargo, la mitad de los pacientes con más nódulos mostraron discrepancias [114].

1.11. NODULO PULMONAR INDETERMINADO EN EL PACIENTE CON CARCINOMA COLORRECTAL

Un estudio publicado en 2010 por Christoffersen et al. revelaba que aproximadamente el 25% de los NPI encontrados en la TC de estadificación en pacientes con CCR se convirtieron en M1 y un 10% en otras neoplasias primarias pulmonares, que con mayor frecuencia se diagnosticaron en el segundo año después de la cirugía. El desarrollo de M1 pulmonares se relacionó significativamente con la enfermedad ganglionar positiva y la elevación posoperatoria del valor CEA [115].

Otro estudio publicado en 2012 por McQueen y Scott muestra unos resultados similares respecto a la TC torácica realizadas a 568 pacientes diagnosticados de CCR. Se evaluaron dos resultados primarios: la presencia de M1 pulmonares y la identificación de una anormalidad torácica significativa e inesperada. 6% de los pacientes tenían M1 pulmonares, de los cuales 0,8% eran M1 pulmonares exclusivamente. 25.3% tenían un NPI durante el seguimiento y el 11% de ellos se confirmaron como M1. En el 3% de los pacientes se encontró un hallazgo no metastásico importante (embolia pulmonar o neoplasia maligna primaria sincrónica) [116].

En 2013 Nordholm-Carstensen et al. realizaron una revisión bibliográfica sistemática para estimar la prevalencia de NPI y las características radiológicas y clínicas específicas, que predicen malignidad de éstos en la TC inicial en pacientes con CCR. Se identificaron un total de 2.799 estudios, de los cuales 12 cumplieron los criterios de inclusión. Los estudios consistieron principalmente en series de casos e incluyeron un total de 5.873 pacientes. El 9% de los pacientes tenían un NPI en la TC, de los cuales el 10.8% resultaron ser M1 de CCR en el seguimiento. Concluyeron que la afectación ganglionar

torácica y el múltiples números de NPI predicen malignidad, mientras que la calcificación de los nódulos indicaba lesiones benignas [117].

Nordholm-Carstensen et al. publicaron en 2015 un nuevo estudio sobre el enfoque óptimo de estudio de los NPI en la TC en pacientes con CCR. La TC de estadificación se reevaluaron por un radiólogo torácico experimentado. De un total de 841 pacientes se informó la presencia de NPI en el 9.8% y de M1 en el 5.1% de TC iniciales en comparación con el 5.6% y el 7.0% informado por el radiólogo torácico experimentado. La presencia de M1 hepáticas sincrónicas fueron predictivas de malignidad en los NPI. Dada la variabilidad entre radiólogos, el estudio recomendaba una doble lectura de la TC tras aparición de NPI [118].

En 2017, Robertson et al. reportaron que el 60,7% de los pacientes con NPI progresó a M1 pulmonares, de los cuales el 39,3% se sometió a resecciones pulmonares. El ILE fue significativamente más corto en el grupo NPI, pero la SG no fue significativamente diferente. Este estudio sugiere que la presencia de NPI no afecta significativamente la SG, pero puede predecir la recurrencia temprana de la enfermedad. Las conclusiones de los autores mantienen que la presencia de NPI por sí sola no debe impedir la resección radical, pero podría usarse para provocar una vigilancia posoperatoria más cuidadosa para detectar M1 pulmonares en una etapa potencialmente operable [119].

1.12. GRUPO ESPAÑOL DE CIRUGIA DE METASTASIS PULMONARES DE CARCINOMA COLO-RECTAL (GECMP-CCR-SEPAR)

En enero de 2008 se constituyó el Registro Español de Metastasectomía Colo-rectal (Grupo Español GECMP-CCR), creado por la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR), con el fin de obtener datos de alta calidad a nivel nacional en una ventana de tiempo corta y definida para documentar la práctica existente en un sistema de salud. Los coordinadores del mismo fueron el Dr. Juan J. Rivas y el Dr. Laureano Molins, director y tutor de esta tesis.

Se trataba del mayor estudio prospectivo de metastasectomía pulmonar por CCRm recogido en un periodo de 2 años, según la práctica clínica habitual y representando el 60%, aproximadamente, de los pacientes intervenidos en España de esta patología. Este estudio se basó en la participación de 32 unidades torácicas. La resección pulmonar debía realizarse con intención radical, es decir, sin dejar aparente enfermedad macroscópica, y al menos una lesión extirpada debía ser compatible con M1 de CCR, confirmada histológicamente. Se incluyeron de forma consecutiva 543 pacientes intervenidos de una primera metastasectomía pulmonar, con un seguimiento mínimo de 3 años. La base de datos estaba compuesta por más de 160 variables divididas en cinco grupos.

A partir de la base de datos del GECMP-CCR-SEPAR han sido publicados varios estudios [88, 91, 94, 114, 120, 121], incluidos los dos artículos que conforman la base de esta tesis doctoral.

1.13. EVALUACION PREOPERATORIA

Los pacientes candidatos a una resección metastásica pulmonar deben someterse a una evaluación exhaustiva para definir y reducir los riesgos potenciales de la operación. Se deberá realizar una historia clínica y un examen físico completo en todos los pacientes, con especial hincapié en antecedentes de cáncer, síntomas respiratorios, comorbilidades médicas, consumo de sustancias y/o tabaco y el estado funcional.

Según los algoritmos de manejo terapéutico de la NCCN Colon Cancer Guidelines, en los pacientes con CCR y M1 pulmonares resecables debería valorarse la metastasectomía de forma preferente, si ésta es posible [122].

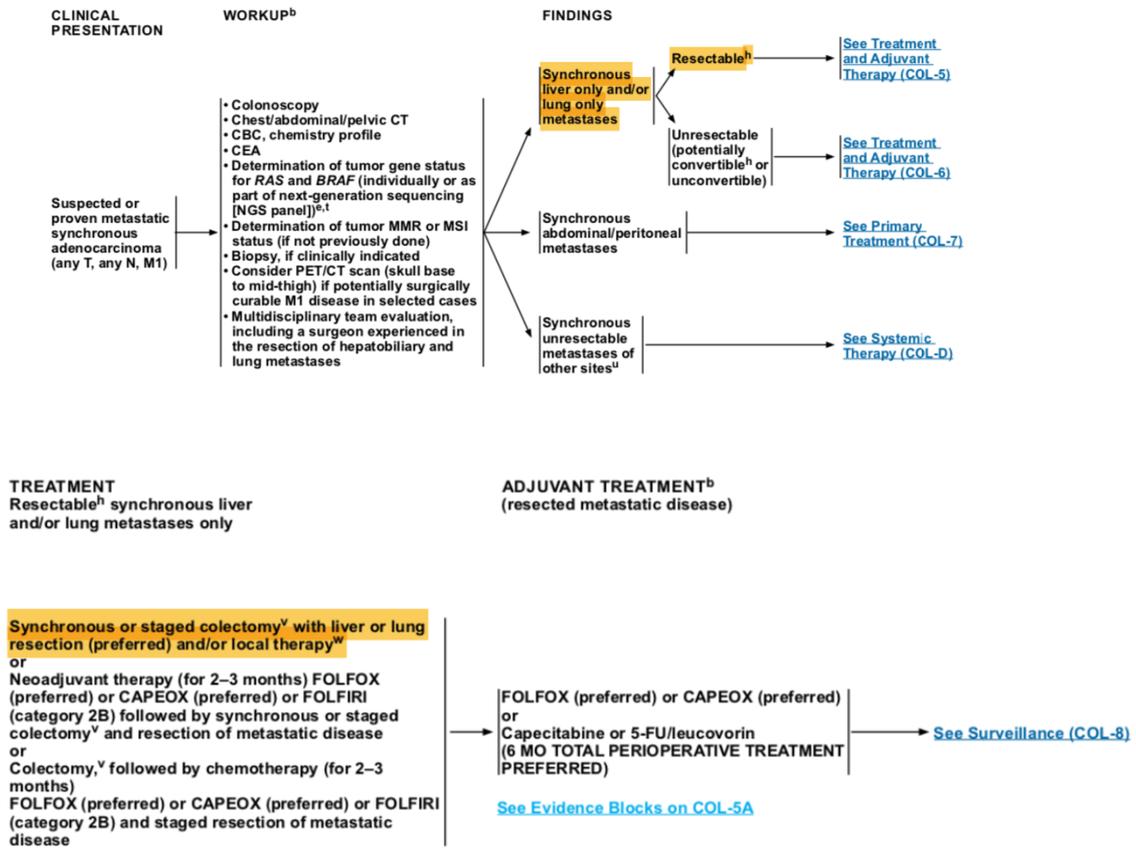


Figura 19. Algoritmo terapéutico para un Ca colorrectal con M1 sincrónica (pulmonar o hepática). Benson AB, Venook AP, Al-Hawary MM et al. NCCN Guidelines Insights: Colon Cancer, Version 2.2019. J Natl Compr Canc Netw 2018; 16: 359-369.

El 90% de los pacientes con M1 pulmonares no presentarán síntomas respiratorios, en aquellos pacientes con síntomas (hemoptisis, disnea, dolor torácico pleurítico y sibilancias) puede ser una indicación de compromiso endobronquial o pleural, carga significativa de enfermedad o un tumor central. Los síntomas de M1 a otros sitios (como pueden ser fracturas recientes, dolor óseo o en la espalda, dolores de cabeza, cambios en la visión u otras molestias neurológicas) deben ser motivo de una exploración dirigida, ya que una afectación a otros niveles podría contraindicar la indicación de la intervención. La optimización de la morbilidad subyacente (particularmente cardíaca, pulmonar, renal y diabetes) es fundamental para disminuir la morbilidad perioperatoria de la metastasectomía pulmonar [43].

Será necesaria una evaluación precisa del estado funcional del paciente. Los valores de FEV1 (volumen espiratorio forzado en 1 segundo) y DLCO (capacidad de difusión del monóxido de carbono), al igual que ocurre en el estudio del carcinoma broncogénico, son las piezas fundamentales de información en la evaluación de los pacientes para la resección pulmonar. Aquellos con un FEV1 y una DLCO posoperatorio predicho (PPO) > 60% podrán ser propuestos para la cirugía. Un porcentaje, para cualquiera de los valores anteriores, entre el 30 y el 60%, supondrán un riesgo adicional y adicionalmente, debería solicitarse un test de la marcha 6' o test para subir tramos de escaleras. Si se estima que la FEV1 o DLCO PPO es < 30%, se debe realizar una prueba de esfuerzo cardiopulmonar formal (CPET) con medición del consumo máximo de oxígeno (VO₂ máx) para determinar si se puede realizar algún tipo de resección pulmonar y la extensión de la misma [43].

Los nódulos pulmonares se evaluarán mediante una tomografía computarizada (TC), prueba que permitirá definir el número, la ubicación y la resecabilidad de las lesiones M1. Las lesiones hepáticas también deben evaluarse mediante TC con contraste multifásico o RMN con contraste multifásico. Se apoya el uso de la tomografía por emisión de positrones (PET) o PET-TC, por el papel añadido que aporta en la evaluación de una posible afectación extratorácica y ganglionar de la enfermedad. El PET o PET-TC también aportarán una objetividad radiológica de que no existe sospecha de recidiva a nivel del tumor primario, añadiendo su valor al proporcionado por los controles endoscópicos seriados postoperatorios.

Al igual que sucede en el estudio del carcinoma broncopulmonar, si se identifica afectación ganglionar en las imágenes preoperatorias, los pacientes pueden beneficiarse de una estadificación patológica del mediastino mediante mediastinoscopia o ecografía endobronquial (EBUS). La exploración mediante fibrobroncoscopia puede detectar M1 endobronquiales no visibles por otras técnicas en un 2-3%, siendo más frecuente la etiología endobronquial metastásica de origen CCR y mama.

No existe un consenso general sobre el momento óptimo de la primera metastasectomía o de los episodios sucesivos, en el caso que se plantee su realización. Kruger et al. realizaron una revisión sistemática y determinaron que, con base en los datos disponibles, no hay evidencia para determinar un momento óptimo de la intervención. Su conclusión fue que el momento de la operación debe basarse en la salud del paciente y las consideraciones

oncológicas relacionadas con las terapias multimodales, el tipo de tumor primario y los sitios extratorácicos de la enfermedad. En casos de alta probabilidad de recurrencia temprana, podría justificarse una operación tardía para evitar resecciones innecesarias, en caso de enfermedad bilateral existe la posibilidad de hacer una intervención única o bilateral diferida con un mes de diferencia [123].

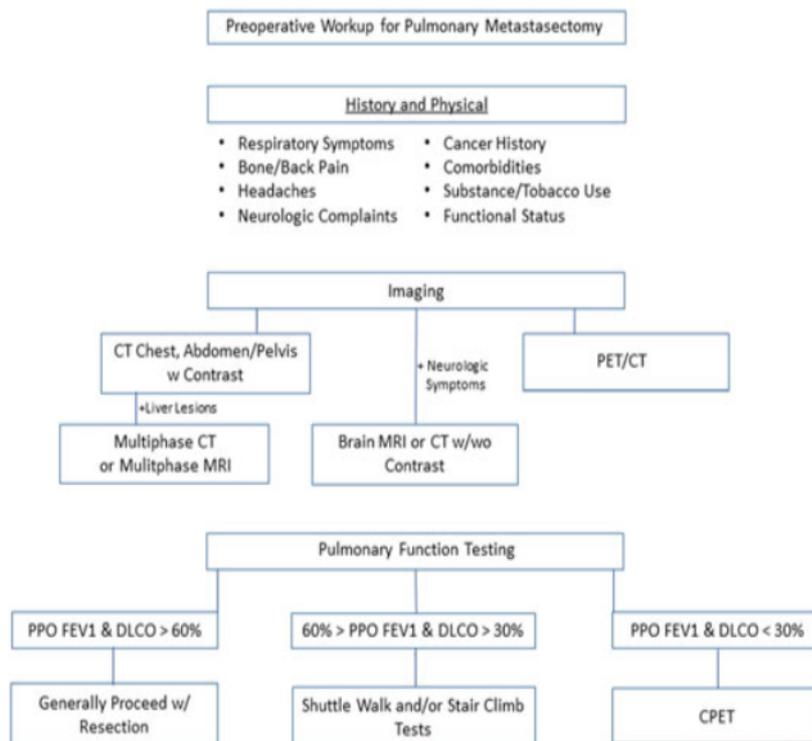


Figura 20. Estudio preoperatorio propuesto para un paciente considerado para metastasectomía pulmonar (CPET: prueba de esfuerzo cardiopulmonar; DLCO: capacidad difusora de monóxido de carbono; FEV1: volumen espiratorio forzado en 1 segundo; PPO: posoperatorio previsto). Phillips JD, Hasson RM. Surgical management of colorectal lung metastases. *J Surg Oncol.* 2019;119(5):629-35.

1.14. ABORDAJE QUIRURGICO

Tradicionalmente, los objetivos de la metastasectomía pulmonar han sido resecar todas las lesiones identificadas en las imágenes preoperatorias, así como las encontradas intraoperatoriamente, preservando la máxima cantidad de parénquima pulmonar. Con esta premisa, se realizaba un abordaje abierto (casi siempre realizando una toracotomía) ya que se creía que la

palpación bimanual de todo el pulmón era necesaria para evitar la pérdida potencial de lesiones metastásicas.

En el año 2007, se publicó *Difficult decisions in thoracic surgery: an evidence-based approach*, en dos de sus capítulos se trataban varias cuestiones relacionadas con el abordaje quirúrgico para la realización de la metastasectomía pulmonar y la evidencia científica existente [124, 125].

Las recomendaciones se hicieron de acuerdo con el Sistema de Clasificación de la Evidencia propuesto por la Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). A cada estudio citado con respecto a nuestra recomendación se le asigna un nivel de evidencia, siendo 1 ++ una revisión de alta calidad de ensayos controlados aleatorios y 4 una opinión de expertos. A los estudios de casos y controles se les asigna generalmente el nivel 2, con 2+ dado a los estudios con probabilidad de relación causal. En general, las recomendaciones se califican de la A a la D, y una calificación A se apoya en ensayos controlados aleatorios. Las recomendaciones de grado B sugieren coherencia en la literatura [126].

Las preguntas abordadas, con la recomendación correspondiente, fueron las siguientes:

¿La resección de M1 pulmonares prolonga la supervivencia en pacientes seleccionados? La metastasectomía pulmonar prolonga la supervivencia del paciente en pacientes seleccionados (nivel de evidencia 2+ a 3; grado de recomendación C).

¿La toracotomía abierta permite una identificación y escisión más completas? En comparación con la toracoscopia, un abordaje abierto con palpación manual permite la identificación de nódulos adicionales en el 20% de los pacientes y permite una resección más completa de M1 malignas (nivel de evidencia 2+ a 3; grado de recomendación C).

¿Es la resección completa de la M1 pulmonar un fuerte predictor de supervivencia? Aunque la “resección incompleta” es un predictor de fracaso terapéutico, la definición de resección incompleta no equivale a una enfermedad radiológicamente indetectable que podría persistir después de una resección con VATS. Ningún ensayo prospectivo o serie de casos respalda la

afirmación de que tal enfermedad oculta predice de manera confiable el fracaso terapéutico (nivel de evidencia 2+ a 3; grado de recomendación C).

¿Ofrece el abordaje abierto una mayor probabilidad de curación que el abordaje toracoscópico? No hay pruebas sólidas que apoyen la afirmación de que un abordaje abierto en una M1 pulmonar solitaria proporcionará resultados clínicos superiores en comparación con un abordaje VATS con respecto a la supervivencia a largo plazo (nivel de evidencia 3; grado de recomendación C).

¿Debe el enfoque abierto en la resección de M1 pulmonares ser el procedimiento *gold standard*? El hecho de que un abordaje abierto para la resección de M1 pulmonares proporcione una ventaja de supervivencia sobre un abordaje mínimamente invasivo está respaldado principalmente por la opinión de expertos (nivel de evidencia 4; grado de recomendación D).

Sin embargo, la pequeña cantidad de literatura disponible sugiere equivalencia, y cualquiera de los enfoques parecería apropiado para la resección de M1 pulmonares solitarias.

¿Se debe explorar el pulmón contralateral en un paciente con M1 pulmonares detectadas sólo unilateralmente? La ausencia de datos que demuestren una mejor supervivencia después de la palpación pulmonar de rutina sin enfermedad contralateral identificada radiográficamente justifica un abordaje unilateral de los nódulos pulmonares detectados unilateralmente (nivel de evidencia 2 ++ a 3; grado de recomendación B).

1.15. TIPO DE RESECCION PULMONAR

Históricamente, las metastasectomías pulmonares se han realizado mediante la técnica de Perelman, o más comúnmente una resección pulmonar en cuña o segmentectomía atípica utilizando máquinas Endocortadoras lineales, con la idea de preservar al máximo el volumen pulmonar tras la metastasectomía pulmonar. A diferencia del carcinoma broncogénico, en la mayoría de las ocasiones, las M1 tienden a situarse en la periferia pulmonar, apareciendo como varios nódulos y en ocasiones de forma bilateral. Estas particularidades, junto a la probable aparición de una recidiva pulmonar futura

que plantee la posibilidad de una nueva metastasectomía pulmonar, ha consolidado la resección pulmonar limitada como el “*gold standard*” en la metastasectomía pulmonar [127].

Sin embargo, se ha descrito una tasa de recurrencia local más alta en el margen quirúrgico de M1 de CCRm después de metastasectomía pulmonar en comparación con otras neoplasias malignas [128]. Para disminuir el riesgo de recurrencia del margen, algunos autores recomiendan que las resecciones en cuña deben realizarse con al menos un margen de 10 mm de pulmón sano [129].

Las resecciones pulmonares anatómicas se utilizan con menos frecuencia que las resecciones en cuña, pero están indicadas en los casos en que las lesiones no se pueden extirpar por completo mediante una cuña, o cuando las lesiones son centrales y/o no son susceptibles de resección en cuña [130, 131].

2. HIPOTESIS DE TRABAJO

- La cirugía videotoracoscópica es un abordaje quirúrgico factible, seguro y equiparable en términos de SG y SLE a la toracotomía abierta en la metastasectomía pulmonar por M1 de CCR.
- La resección pulmonar atípica es el tipo de resección pulmonar de elección en el tratamiento de las M1 pulmonares de CCR, frente a otros tipos de resección quirúrgica.
- El estudio preoperatorio del CCRm mediante TC torácico posee una dudosa fiabilidad diagnóstica entre los nódulos pulmonares sospechosos y las M1 confirmadas histológicamente tras su resección quirúrgica. Dicha discordancia radiopatológica influye en la supervivencia de los pacientes.

3. OBJETIVOS

- Analizar el impacto del tipo de abordaje quirúrgico sobre la supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad en los pacientes con cáncer colorrectal sometidos a metastasectomía con intención curativa.
- Analizar el impacto del tipo de resección pulmonar sobre la supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad en los pacientes con cáncer colorrectal sometidos a metastasectomía con intención curativa.
- Analizar la fiabilidad diagnóstica de la tomografía computarizada (TC), frente a los hallazgos histológicos, en la detección de metástasis pulmonares en pacientes sometidos a una metastasectomía pulmonar por cáncer colorrectal, así como la implicación pronóstica de la concordancia o no de dichos hallazgos.

4. RESULTADOS

Esta Tesis Doctoral se estructura según las directrices de la Universitat de Barcelona y su normativa para la presentación de tesis doctorales como compendio de publicaciones.

La presente memoria se basa fundamentalmente en dos artículos originales, pertenecientes a una misma línea de trabajo:

1. Role of major resection in pulmonary metastasectomy for colorectal cancer in the Spanish prospective multicenter study (GECMP-CCR). Hernández J, Molins L, Fibla JJ, Heras F, Embún R, Rivas JJ; Grupo Español de Metástasis Pulmonares de Carcinoma Colo-Rectal (GECMP-CCR) de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR). Ann Oncol. 2016;27(5):850-5. (Q1; IF 11,855).
2. Correlation between preoperative CT and lung metastases according to surgical approach in patients with colorectal cancer. Hernández J, Jorge Hernández, Laureano Molins, Juan J. Fibla, Ángela Guirao, Juan J. Rivas, Laura Casas, Núria Parejo, Raúl Embún. Cirugía Española (Aceptado el 15 diciembre 2020, pendiente de formato definitivo) (Q3; I,323)

El factor de impacto acumulado de los dos artículos originales sobre los que se centra esta Tesis Doctoral es de 13,178, según el ISI[®] del año 2016 y 2020.

4.1 Primer artículo original:

Role of major resection in pulmonary metastasectomy for colorectal cancer in the Spanish prospective multicenter study. Hernández J, Molins L, Fibla JJ, Heras F, Embún R, Rivas JJ; Grupo Español de Metástasis Pulmonares de Carcinoma Colo-Rectal (GECMP-CCR). Ann Oncol. 2016;27(5):850-5. (Q1; IF 11,855).

Role of major resection in pulmonary metastasectomy for colorectal cancer in the Spanish prospective multicenter study (GECMP-CCR)

J. Hernández^{1*}, L. Molins¹, J. J. Fíbla¹, F. Heras², R. Embún^{3,4} & J. J. Rivas^{3,4} on behalf of the Grupo Español de Metástasis Pulmonares de Carcinoma Colo-Rectal (GECMP-CCR) de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR)[†]

¹Thoracic Surgery Units, Hospital Universitari del Sagrat Cor, Barcelona; ²Thoracic Surgery Units, Hospital General Universitario de Valladolid, Valladolid;

³Thoracic Surgery Units, Hospital Universitario Miguel Servet; ⁴Instituto de Investigación Sanitaria Aragón, Zaragoza, Spain

Received 13 September 2015; revised 22 December 2015 and 26 January 2016; accepted 6 February 2016

Background: Patients with pulmonary metastases from colorectal cancer (CRC) may benefit from aggressive surgical therapy. The objective of this study was to determine the role of major anatomic resection for pulmonary metastasectomy to improve survival when compared with limited pulmonary resection.

Patients and methods: Data of 522 patients (64.2% men, mean age 64.5 years) who underwent pulmonary resections with curative intent for CRC metastases over a 2-year period were reviewed. All patients were followed for a minimum of 3 years. Disease-specific survival (DSS) and disease-free survival (DFS) were assessed with the Kaplan–Meier method. Factors associated with DSS and DFS were analyzed using a Cox proportional hazards regression model.

Results: A total of 394 (75.6%) patients underwent wedge resection, 19 (3.6%) anatomic segmentectomy, 5 (0.9%) lesser resections not described, 100 (19.3%) lobectomy, and 4 (0.8%) pneumonectomy. Accordingly, 104 (19.9%) patients were treated with major anatomic resection and 418 (80.1%) with lesser resection. Operations were carried out with video-assisted thoracoscopic surgery (VATS) in 93 patients. The overall DSS and DFS were 55 and 28.3 months, respectively. Significant differences in DSS and DFS in favor of major resection versus lesser resection (DSS median not reached versus 52.2 months, $P = 0.03$; DFS median not reached versus 23.9 months, $P < 0.001$) were found. In the multivariate analysis, major resection appeared to be a protective factor in DSS [hazard ratio (HR) 0.6, 95% confidence interval (CI) 0.41–0.96, $P = 0.031$] and DFS (HR 0.5, 95% CI 0.36–0.75, $P < 0.001$). The surgical approach (VATS versus open surgical resection) had no effect on outcome.

Conclusion: Major anatomic resection with lymphadenectomy for pulmonary metastasectomy can be considered in selected CRC patient with sufficient functional reserve to improve the DSS and DFS. Further prospective randomized studies are needed to confirm the present results.

Key words: lung metastasis, colorectal carcinoma, lobectomy, VATS, wedge resection, pneumonectomy

Introduction

Pulmonary metastasectomy in patients with colorectal cancer (CRC) is feasible in highly selected patients. The type of resection is based on tumor location and judgment of the surgeon. To date, no study has demonstrated prospectively the benefits of limited pulmonary resections in patients with pulmonary metastases from

CRC when compared with major resections. Therefore, the primary objective of this study was to determine the role of major anatomic resection for pulmonary metastasectomy in CRC patients to improve clinical outcome when compared with the more standardized wedge resection. The prognostic impact of the surgical approach, video-assisted thoracoscopic surgery (VATS) versus open surgery, was also evaluated.

Patients and methods

This was a retrospective analysis of data collected prospectively in the framework of a national registry set up in Spain by the Spanish Group for Surgery of Lung Metastases from Colorectal Carcinoma (GECMP-CCR) established

*Correspondence to: Dr Jorge Hernández, Thoracic Surgery Units, Hospital Universitari del Sagrat Cor, C/ Viladomat 288, E-08029 Barcelona, Spain. Tel: +34-93-3221111; Fax: +34-93-4178447; E-mail: jhes.82@gmail.com

[†]For full list of members of the Spanish Group for Surgery of Lung Metastases from Colorectal Carcinoma (GECMP-CCR-SEPAR), see Appendix.

by the Spanish Society of Pneumology and Thoracic Surgery (SEPAR). All patients with one or more histologically lung metastasis proven to be metastatic CRC removed by surgery between March 2008 and February 2010 in the Thoracic Services of 32 public hospitals were included in the database. The purpose of this multicenter prospective registry is to obtain high-quality data nationwide in a short and defined time window to document existing practice in a health-care system for an estimated 60% of the Spanish population. Details of the Spanish GECMP-CCR-SEPAR database have been previously described [1].

Data were available on 543 patients undergoing the first pulmonary metastasectomy for CRC during two consecutive years (March 2008–March 2010) with a minimum follow-up period of 3 years. Follow-up data were completed in March 2013, and 21 patients were excluded from the analysis for different reasons. Lung resection must be carried out with radical intention, that is, without leaving apparent macroscopic disease, and at least one excised lesion must be consistent with metastasis of CRC, confirmed histologically. The study was approved by the Ethics Committee of each participating hospital as well as the regional Ethics Committee for Scientific and Medical Research of the different Autonomous Communities when appropriate. Written informed consent was obtained from all patients.

For the purpose of the present analysis, patients were divided according to the extent of pulmonary resections into the groups of major anatomic resection (lobectomy or pneumonectomy) and lesser resection (wedge resection or anatomic segmentectomy). The indication of extent of resection was decided by the primary surgeon.

In all patients, the following variables were recorded: age; sex; disease-free interval (DFI) (defined as the interval between the primary operation for CRC and the date of diagnosis of pulmonary metastasis); preoperative data [serum level of carcinoembryonic antigen (CEA), computed tomography (CT) findings (number and size of nodules, bilateral lesions), lymph node status according to positron emission tomography (PET)/CT, clinical lymph node involvement, previous liver metastases and liver metastasectomy, details of CRC (location and stage), chemotherapy for CRC]; surgical approach (VATS, open surgery, bilateral surgical approach); extent of resection (major anatomic resection, lesser resection, extended resection); and postoperative data [number of metastases (>1, ≥2, ≥3); larger size of histologic nodules (>10, >30 mm), histologic lymph node involvement (N0, N1, N2, N3, unknown or Nx), average lymph nodes removed, and involvement of other structures]; postoperative morbidity; postoperative mortality; chemotherapy before/after pulmonary metastasectomy; and pattern of metastatic recurrence after the first pulmonary metastasectomy.

Survival analysis was carried out from the date of the first pulmonary metastasectomy. In cases with bilateral disease that required a dual procedure, the date of the second surgery was considered. Such survival analysis was specific for disease [disease-specific survival (DSS)], excluding patients who died in the postoperative period (first 30 days or during hospitalization), and considered censored those who died from causes other than cancer. Patients who were lost to follow-up were also censored, recording the time until the last date of known follow-up period. Disease-free survival (DFS) was defined as the time elapsed from the first pulmonary metastasectomy to the date that the first metastatic lesion was registered. The pattern of tumoral recurrence included local recurrence (recurrence in the surgical scar), pulmonary recurrence (lymphatic/lymph nodes or lung tissue different from the surgical scar of previous pulmonary metastasectomy), non-pulmonary (extrathoracic recurrence), and abdominal (colorectal and/or abdominopelvic locoregional recurrence).

The relationship between preoperative and postoperative clinical and oncologic variables according to the type pulmonary resection (major anatomic resection versus lesser resection) and surgical approach was analyzed by bivariate analysis. DSS and DFS were assessed with the Kaplan–Meier method and differences between curves were analyzed with the log-rank test.

Factors independently associated with DSS and DFS were assessed using a Cox regression model in which all variables with a *P*-value of <0.2 in the bivariate analysis were included. All hypothesis tests were bilateral and statistical significance was set at *P*<0.05. Analyses were carried out using the Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) version 18.0 for Windows.

results

Of the 522 patients included in the study, 335 (64.2%) were men and 187 (35.8%) women, with a mean (standard deviation, SD) age of 64.5 (10.2) years. A total of 104 (19.9%) patients were included in the major anatomic resection group and the remaining 418 (80.1%) in the lesser resection group. Surgical approach was by VATS in 93 patients (17.8%) and by open procedures (thoracotomy/sternotomy) in 429 (82.2%). VATS was not used in 11 (34.4%) of the 32 participating hospitals.

The group of major resections included lobectomy in 100 patients and pneumonectomy in 4. The group of lesser resections included wedge resection in 394 patients, anatomic segmentectomy in 19, and limited pulmonary resection (atypical) in 5. The distribution of the type of pulmonary resection and surgical approach is shown in Table 1.

The results of bivariate analysis of preoperative variables are shown in Table 2. There were statistically significant differences between major and minor resection groups in DFI, >1 nodule on the CT scan, size of larger nodule on CT (>30 mm), and previous liver metastasis. Differences in other variables including demographics, serum CEA values, characteristics of primary CRC tumor, chemotherapy for CRC, clinical lymph node involvement, bilateral lesions on CT, and ≥2 and ≥3 nodules on CT were not observed. In relation to postoperative variables (Table 3), significant differences were found in VATS resection and number of metastases (higher percentages in the lesser resection group), and larger size of histologic nodules, average lymph nodes removed, and postoperative morbidity (higher percentages in the major resection group). The pattern of tumor recurrence after the first pulmonary metastasectomy was similar in both groups (Table 4).

Table 1. Summary of type of resection and surgical approach

Type of resection: (<i>P</i> = 0.001)	VATS		Open surgery		Total	
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
Pneumonectomy	0	0	4	0.9	4	0.8
Lobectomy	6	6.5	94	22.1	100	19.3
Anatomical segmentectomy	1	1.1	18	4.2	19	3.7
Wedge	85	92.4	309	72.7	394	76.2
Total	92	100	425	100	517	100
Extended resections (<i>P</i> > 0.99)						
No	92	98.9	423	98.6%	515	98.7%
Yes	1	1.1%	6	1.4%	7	1.3%
Total	93	100	429	100	522	100
Major resection (<i>P</i> < 0.001)						
No	87	93.5	331	77.2	418	80.1
Yes	6	6.5	98	22.8	104	19.9
Total	93	100	429	100	522	100

Table 2. Summary of bivariate analysis of preoperative variables

Variables	Total (n = 522)		Lesser resection (n = 418)		Major resection (n = 104)		P-value
Male	335	64.2%	273	65.3%	62	59.6	0.30
Age (years)	64.5	10.2%	64.4	10.2%	64.7	10.3%	0.75
Disease-free interval (DFI)							
DFI > 12 months	338	65.1%	262	62.8%	76	74.5%	0.03
DFI > 24 months	182	35.1%	129	30.9%	53	52.0%	<0.001
DFI > 36 months	97	18.7%	63	15.1%	34	33.3%	<0.001
Preoperative serum CEA level							
>5	123	31.2%	96	30.2%	27	35.5%	0.4
>10	67	17.0%	52	16.4%	15	19.7%	0.5
Nodules preoperative on CT							
>1 nodule	211	40.5%	178	42.7	33	31.7%	0.045
>2 nodules	105	20.2%	87	20.9%	18	17.3%	0.5
>3 nodules	59	11.3%	52	12.5%	7	6.7%	0.1
Preoperative CT size larger nodule							
Larger nodule >30 mm	20	9.7%	9	5.2%	11	33.3%	<0.001
Bilateral lesions (preoperative CT)	116	22.3%	98	23.5%	18	17.3%	0.2
Clinical lymph node involvement							0.30
N0	351	92.1%	291	93.6%	60	85.7%	
N1	7	1.8%	3	1%	4	5.7%	
N2	14	3.7%	10	3.2%	4	5.7%	
N3	9	2.4%	7	2.3%	2	2.9%	
Previous hepatic metastases	147	28.2%	130	31.1%	17	16.3%	0.002
Previous hepatic metastasectomy	131	89.1%	117	90%	14	82.4%	0.4
Colorectal cancer							0.8
Colon	252	48.6%	205	49.3%	47	45.6%	
Rectum	234	45.1%	185	44.5%	49	47.6%	
Colon-rectum	33	6.4%	26	6.3%	7	6.8%	
Neoadjuvant chemotherapy for CRC	130	25.1%	107	25.7%	23	22.8%	0.6
CCR stage							0.1
Stage I-III	379	73.7%	298	72.2%	81	80.2%	
Stage IV	135	26.3%	115	27.8%	20	19.8%	
Adjuvant chemotherapy for CRC	396	76.4%	323	77.6%	73	71.6%	0.2

Two patients died in the postoperative period and 66 patients were lost to follow-up; therefore, a total of 456 patients were included in the survival analysis. The median follow-up was 38.7 months (range 0.7–60.3 months). The median overall survival was 55 months (Figure 1). The overall DSS and DFS were 55 and 28.3 months, respectively. Significant differences in DSS in favor of major resection versus lesser resection were found [DSS median not reached versus 52.2 months, 95% confidence interval (CI) 45.9–58.5, $P = 0.03$] (Figure 2). Also, differences in DFS were statistically significant in favor of the major resection group (DFS median not reached versus 23.9 months, 95% CI 19.2–28.6, $P < 0.001$) (Figure 3).

The surgical approach (VATS versus open surgical resection) had no effect on outcome. The median DSS was 47.1 months (95% CI 38.2–56.0) for VATS when compared with 55.8 months (95% CI unknown) for open surgery. The median DFS was 28.7 months (95% CI 18.0–39.4) for VATS and 28.1 months (95% CI 22.2–34.0) for open surgery.

In the multivariate analysis, major resection appeared to be a protective factor in DSS [hazard ratio (HR) 0.6, 95% CI 0.41–0.96, $P = 0.031$] (Table 5) and DFS (HR 0.5, 95% CI 0.36–0.75, $P < 0.001$) (Table 6).

discussion

In the present study, major anatomic resection was associated with a more favorable DSS and DFS when compared with lesser resection. This finding should be interpreted considering some limitations of the study. First, in a high number of patients, the lymph node status was unknown, probably reflecting the fact that lymph node assessment was not routinely carried out. However, lymph node metastasis was significant predictor of poor DSS in the logistic regression analysis, with the highest HR when compared with the remaining variables. In this line, the design of a prospective study comparing the type of pulmonary resection, with standardized lymphadenectomy in both study arms, could be useful to assess the influence of major versus limited pulmonary resection on clinical outcome. Secondly, a comparison of patients with similar clinical presentation and tumor characteristics including number of metastasis and location of the metastatic nodules undergoing major versus lesser resection procedures was not carried out. Criteria regarding the type of surgical resection were not pre-established and the decision of the extent of resection was left to criteria of the primary surgeon.

Table 3. Summary of bivariate analysis of postoperative variables

Variable	Total (n = 522)		Lesser resection (n = 418)		Major resection (n = 104)		P-value
Bilateral surgical approach	81	15.5%	69	16.5%	12	11.5%	0.2
VATS resection	93	17.8%	87	20.8%	6	5.8%	<0.001
Extended resections	7	1.3%	5	1.2%	2	1.9%	0.6
Number of metastases							
Metastasis >1	179	34.3%	151	36.1%	28	26.9%	0.084
Metastases >2	83	15.9%	72	17.2%	11	10.6%	0.1
Metastases >3	42	8.0%	39	9.3%	3	2.9%	0.027
Larger size histological nodules							
Larger nodule >10 mm	359	70.9%	272	67.2%	87	86.1%	<0.001
Larger nodule >30 mm	70	13.8%	29	7.2%	41	40.6%	<0.001
Histological lymph node involvement							<0.001
N0	119	22.9%	69	16.6%	50	48.5%	
N1	8	1.5%	4	1%	4	3.9%	
N2	18	3.5%	8	1.9%	10	9.7%	
NX	374	72.1%	335	80.5%	39	37.9%	
N1-2-3	26	5%	12	2.9%	14	13.6%	
Lymph nodes removed, mean number	5.5	5.5	4.6	5.1	6.8	5.8	<0.001
Other structures involvement	27	5.2%	21	5.1%	6	5.8%	0.8
Postoperative morbidity	82	15.7%	56	13.4%	26	25%	0.006
Postoperative mortality	2	0.4%	1	0.2%	1	1%	0.4
Chemotherapy before metastasectomy	111	21.3%	87	20.8%	24	23.1%	0.6
Chemotherapy after metastasectomy	316	60.5%	252	60.3%	64	61.5%	0.9

Table 4. Pattern of tumor recurrence after pulmonary metastasectomy

	Total (n = 522)		Lesser resection (n = 418)		Major resection (n = 104)	
Local recurrence	42	16.9%	37	17.4%	5	14.3%
Pulmonary metastatic recurrence	59	23.8%	53	24.9%	6	17.1%
Non-pulmonary recurrence	37	14.9%	31	14.6%	6	17.1%
Abdominal recurrence	11	4.4%	10	4.7%	1	2.9%
Other combinations	99	39.9%	82	38.5%	17	48.6%
P-value = 0.78.						

With regard to lymphadenectomy, although in 72% of patients examination of lymph nodes was not registered, being even significantly higher in the limited resection group than in the major resection group, the practice of intraoperative lymph node evaluation was not systematically carried out in the past years and, in general, only suspicious lymph nodes were removed. Call et al. [2] compared survival of patients with pathological absence or presence of lymph node metastases and those with uncertain lymph node status collected from the GECMP-CCR-SEPAR database. Lymphadenectomy was carried out in 48% of patients and metastases were found in 10% of them. The 5-year DSS was 58.3% in the absence of lymph node metastases, 24.8% when metastasis was confirmed, and 44% for unknown lymph node status ($P = 0.006$). It was concluded that lymph node involvement increased the risk of late deaths, so

that adequate lymph node resection should be carried out in all lung metastasectomies. Different studies have shown that tumor involvement of lymph nodes has a strong impact on survival [3, 4], with a poorer prognosis of mediastinal metastases when compared with hilar lymph node involvement [5].

In relation to the type of surgical resection most likely to benefit patients with pulmonary lung metastasis from CRC, wedge resection has been considered the standard technique. Vogelsang et al. [6] reported a better prognosis in patients undergoing wedge resection than those treated with anatomic resection for metastatic CRC. However, in the series of Lin et al. [7], patients who do not undergo anatomical resection for metastatic lung tumor had a poorer survival than those undergoing major resection. It has been argued that anatomic resection is more likely to eliminate the spread of hidden hematogenous of CRC in the same lobe and hilar lymph nodes resected. Shiono et al. [8] have shown that the morphological features of aerogenous spread with floating cancer cell clusters and vascular invasion at metastatic site are prognostic factors for CRC patients who have undergone pulmonary metastasectomy. The results of our study also seem to be consistent with these concepts as both DSS and DFS in patients with major surgery were higher than in patients with limited pulmonary resection, even in the presence of larger metastatic lesions among patients in the major anatomic resection group. Iida et al. [9] found that in patients whose recurrent sites extended downstream from the lung via hematogenous CRC spread, pulmonary tumor size was significantly larger than in those with recurrent sites confined to the lung and regions upstream from the lung.

In the present series, none of the resected metastases was removed using cautery/laser enucleation. This practice that seems to save the amount of resected parenchyma is not very

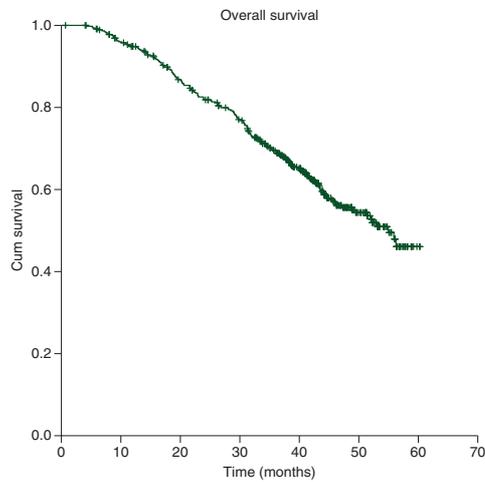


Figure 1. Overall survival of the study patients.

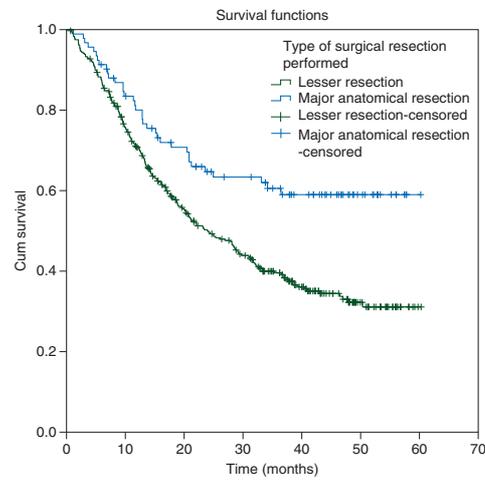


Figure 3. Disease-free survival according to the type of resection (major anatomic resection versus lesser resection) in colorectal cancer patients undergoing pulmonary metastasectomy.

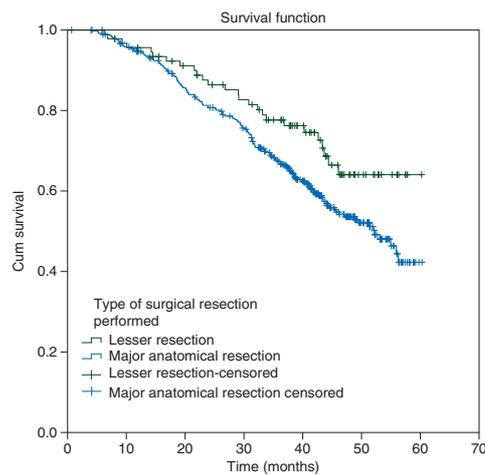


Figure 2. Disease-specific survival according to the type of resection (major anatomic resection versus lesser resection) in colorectal cancer patients undergoing pulmonary metastasectomy.

Variables	Hazard ratio	95% CI	P-value
Gender	1.1	0.8–1.4	0.6
Age (≥ 70 years)	1.5	1.0–1.9	0.01
Colorectal cancer staging (I–II–III versus IV)	1.3	0.9–1.8	0.09
Surgical approach (VATS/open)	0.8	0.5–1.1	0.1
Nodules preoperative CT (>1)	1.2	0.9–1.6	0.15
Major resection (yes/no)	0.6	0.4–0.9	0.03
Histologic laterality (unilateral versus bilateral)	2.0	1.4–2.9	<0.001
Larger size histological nodule (larger nodule >10 mm)	1.1	0.8–1.6	0.5
Postoperative morbidity (yes/no)	1.0	0.7–1.6	0.8
Average lymph nodes removed	0.9	0.9–1.0	0.8
Histological lymph node involvement (Nx versus N0 versus N1–2)			0.007
Histological lymph node involvement (Nx)	1.4	0.9–2.1	0.06
Histological lymph node involvement (N1–2)	2.6	1.4–4.9	0.002

uncommon in our country when compared with other countries in which it is routinely used. Probably, it is more used in cases of metastasectomies of multiple nodules different from CRC metastases (e.g. sarcoma) [10]. In our study, only 11.3% had more than three nodules excised.

In summary, the surgical extent in the setting of pulmonary metastasectomy from CRC is based on the current strategy to resect all detectable metastatic nodules, allowing clear surgical margins and preserving as much functional tissue as possible. The present results suggest that major anatomic resection may

be considered in selected patients with sufficient functional reserve to improve the DSS and DFS, which does not mean questioning wedge resection as the standard of care in patients with a small-sized single pulmonary metastasis from CRC. Further prospective randomized studies are needed to confirm the role of major resection with lymphadenectomy for pulmonary metastasectomy from CRC when compared with more standardized limited pulmonary resections, particularly, in patients with similar clinical features and tumor characteristics.

Downloaded from <http://annonc.oxfordjournals.org/> at UNIVERSITAT DE BARCELONA. Biblioteca on September 21, 2016

Table 6. Cox regression analysis of disease-free survival

Variables	Hazard ratio	95% CI	P-value
Gender	0.8	0.6–1.1	0.3
Age (≥ 70 years)	0.9	0.7–1.2	0.8
Colorectal cancer staging (I–II–III versus IV)	1.3	0.9–1.7	0.06
Surgical approach (VATS/open)	1.0	0.7–1.4	0.16
Nodules preoperative CT (>1)	1.6	1.2–2.0	<0.001
Major resection (yes/no)	0.5	0.3–0.7	<0.001
Histologic laterality (unilateral versus bilateral)	1.4	1.0–2.0	0.02
Larger size histological nodule (larger nodule >10 mm)	0.9	0.7–1.2	0.8
Postoperative morbidity (yes/no)	1.0	0.7–1.4	0.9
Average lymph nodes removed	0.9	0.9–1.0	0.1
Histological lymph node involvement (Nx versus N0 versus N1–2)	0.5		
Histological lymph node involvement (Nx)	1.2	0.8–1.6	0.2
Histological lymph node involvement (N1–2)	1.2	0.7–2.3	0.4

acknowledgements

The authors are grateful to Nuria Pajuelo and Laura Casas for their valuable contribution in the statistical analysis, María José Sánchez for help in the retrieval of references, and Marta Pulido, MD, for editing the manuscript and editorial assistance.

funding

The GECMP-CCR-SEPAR database was funded by Ethicon-Endosurgery (no grant number).

disclosure

The authors have declared no conflicts of interest.

appendix

Members of the Spanish Group for Surgery of Lung Metastases from Colorectal Carcinoma (GECMP-CCR-SEPAR): Coordinators: Juan J. Rivas (Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza) and Laureano Molins (Hospital Universitari del Sagrat Cort, Barcelona); Secretary: Raúl Embún (Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza); Local Heads: Francisco Rivas (Hospital Universitari del Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona); Raúl Embún (Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza); Jorge Hernández and José Manuel Mier (Hospital Universitari del Sagrat Cort, Barcelona); Félix Heras (Hospital General Universitario de Valladolid, Valladolid); Javier de la Cruz (Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla); Matilde Rubio (Hospital Universitari Josep Trueta, Girona); Esther Fernández (Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona); Miguel Carbajo (Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander); Rafael Peñalver (Hospital Universitario Gregorio Marañón, Madrid); José Ramón Jarabo

(Hospital Clínico San Carlos, Madrid); Diego González-Rivas (Complejo Hospitalario Universitario A Coruña, A Coruña); Sergio Bolufer (Hospital General Universitario de Alicante, Alicante); Carlos Pagés (Hospital General Universitario Carlos Haya, Málaga); Sergi Call (Hospital Universitari Mútua Terrassa, Terrassa, Barcelona); David Smith (Hospital Italiano, Buenos Aires, Argentina); Richard Wins (Hospital Clínico Universitario de Valencia, Valencia); Antonio Arnau (Hospital General Universitario de Valencia, Valencia); Andrés Arroyo (Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia); M. Carmen Marrón (Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid); Akiko Tamura (Clínica Universitaria de Navarra, Pamplona); Montse Blanco (Complejo Hospitalario Universitario de Vigo, Pontevedra); Beatriz de Olaiz (Hospital Universitario de Getafe, Getafe, Madrid); Gemma Muñoz (Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid); José M. García Prim (Complejo Hospitalario Universitario de Santiago, Santiago de Compostela); Carlos Rombolá (Hospital General Universitario de Albacete, Albacete); Santiago García Barajas (Hospital Universitario Infanta Cristina, Badajoz); Alberto Rodríguez (Hospital Universitari del Mar, Barcelona); Jorge Freixinet (Hospital Universitario Dr Negrin, Las Palmas de Gran Canaria); Javier Ruiz (Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada); Guillermo Carriquiry (Hospital Maciel, Universidad de la República, Montevideo, Uruguay); Moisés Rosenberg (Instituto Oncológico Alexander Fleming, Buenos Aires, Argentina); and Emilio Canalís (Hospital Universitari. U. Juan XXIII, Tarragona).

references

- Embun R, Fiorentino F, Treasure T et al. Grupo Español de Cirugía Metástasis Pulmonares de Carcinoma Colo-Rectal (GECMP-CCR) de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR). Pulmonary metastasectomy in colorectal cancer: a prospective study of demography and clinical characteristics of 543 patients in the Spanish colorectal metastasectomy registry (GECMP-CCR). *BMJ Open* 2013; 3: e002787.
- Call S, Rami-Porta R, Embun R et al. Impact of inappropriate lymphadenectomy on lung metastasectomy for patients with metastatic colorectal cancer. *Surg Today* 2016; 46: 471–478.
- Renaud S, Alifano M, Falcoz PE et al. Does nodal status influence survival? Results of a 19-year systematic lymphadenectomy experience during lung metastasectomy of colorectal cancer. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2014; 18: 482–487.
- Welter S, Jacobs J, Krbek T, Poettgen C, Stamatidis G. Prognostic impact of lymph node involvement in pulmonary metastases from colorectal cancer. *Eur J Cardiothorac Surg* 2007; 31: 167–172.
- Hamaji M, Cassivi SD, Shen KR et al. Is lymph node dissection required in pulmonary metastasectomy for colorectal adenocarcinoma? *Ann Thorac Surg* 2012; 94: 1796–1800.
- Vogelsang H, Haas S, Hierholzer C et al. Factors influencing survival after resection of pulmonary metastases from colorectal cancer. *Br J Surg* 2004; 91: 1066–1071.
- Lin BR, Chang TC, Lee YC et al. Pulmonary resection for colorectal cancer metastases: duration between cancer onset and lung metastasis as an important prognostic factor. *Ann Surg Oncol* 2009; 16: 1026–1032.
- Shiono S, Ishii G, Nagai K et al. Histopathologic prognostic factors in resected colorectal lung metastases. *Ann Thorac Surg* 2005; 79: 278–283.
- Iida T, Nomori H, Shiba M et al. Prognostic factors after pulmonary metastasectomy for colorectal cancer and rationale for determining surgical indications: a retrospective analysis. *Ann Surg* 2013; 257: 1059–1064.
- Rolle A, Kozłowski M. Laser resection of lung parenchyma. A new technical and clinical approach. *Rocz Akad Med Białymst* 2005; 50: 193–196.

4.2. Segundo artículo original:

Correlation between preoperative CT and lung metastases according to surgical approach in patients with colorectal cancer. Hernández J, Jorge Hernández, Laureano Molins, Juan J. Fibla, Ángela Guirao, Juan J. Rivas, Laura Casas, Núria Parejo, Raúl Embún: Cirugía Española (Aceptado el 15 diciembre 2020, pendiente de formato definitivo) (Q3; 1,323)

☆ Cirugía Española

16:27



CIRESP-20-577R2: decisión de los editores / editorial decision

Para: Jorge Hernandez,

Responder a: Cirugía Española

Apreciado/a Dr. Hernández:

Nos es grato comunicarle que el Comité Editorial de Cirugía Española ha aceptado el artículo "Correlación entre TC preoperatoria y metástasis pulmonares según abordaje quirúrgico en pacientes con cáncer colorrectal Correlation between preoperative CT and lung metastases according to surgical approach in patients with colorectal cancer" (Ref. CIRESP-20-577R2) que tuvo la gentileza de remitirnos para su publicación en la misma.

Recuerde, asimismo, que en su momento le remitiremos las pruebas de autor en formato *.pdf a la dirección electrónica que nos proporcionó.

Agradecidos por su colaboración, aprovechamos para saludarle muy cordialmente,

Comité editorial
Cirugía Española

Manuscritos con una decisión de la redacción para el autor Jorge Hernández

Página: 1 de 1 (total de 1 manuscrito(s) completado(s))

Mostrar 10 resultados por página.

Acción	Número del manuscrito	Título	Fecha inicial de envío	Fecha de estado	Estado actual	Fecha en la que se tomó la decisión definitiva	Decisión definitiva
Vínculos	CIRESP-20-577	Correlación entre TC preoperatoria y metástasis pulmonares según abordaje quirúrgico en pacientes con cáncer colorrectal Correlation between preoperative CT and lung metastases according to surgical approach in patients with colorectal cancer	24 Aug 2020	15 Dec 2020	Aceptado / Accepted		

Category: Original article

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

Resumen

Introducción: El número de metástasis pulmonares (M1) de carcinoma colorrectal (CCR) en relación a los hallazgos de la tomografía computarizada (TC), es objeto de estudio.

Métodos: Estudio prospectivo y multicéntrico del Grupo Español de Cirugía de las metástasis pulmonares del CCR (GCMP-CCR). Se evalúa el papel de la TC en la detección de M1 pulmonares en 522 pacientes intervenidos de una metastasectomía pulmonar por CCR. Definimos como M1/CT al cociente entre los nódulos metastásicos y los hallados en la TC preoperatoria. Se analizó la supervivencia específica de enfermedad (SEE), la supervivencia libre de enfermedad (SLE) y el abordaje quirúrgico mediante el método de Kaplan-Meier.

Resultados: En 93 pacientes se utilizó la cirugía videoasistida (VATS) y 429 toracotomía. En un 90% el cociente M1/TC fue ≤ 1 , sin diferencias entre VATS y toracotomía (94,1% vs 89,7%, $p=0,874$). En el 10% restante existían más M1 que las predichas por el TC ($M1/CT > 1$), sin diferencias entre abordajes (8,6% vs 10%, $p=0,874$). 51 pacientes con $M1/CT > 1$, mostraron una menor mediana de SEE (35,4 meses vs 55,8; $p=0,002$) y SLE (14,2 meses vs 29,3; $p=0,025$) en comparación con 470 con $M1/CT \leq 1$. No se observaron diferencias en la SEE y la SLE según VATS o toracotomía.

Conclusiones: Nuestro estudio muestra unos resultados oncológicos equivalentes en la resección de M1 de CCR mediante abordaje VATS o toracotomía. El grupo de pacientes con un cociente $M1/CT > 1$ presentan una peor SEE y SLE, pudiendo significar una enfermedad más avanzada de la predicha preoperatoriamente.

Abstract

Introduction: The number of lung metastases (M1) of colorectal carcinoma (CRC) in relation to the findings of computed tomography (CT) is the object of study.

Methods: Prospective and multicenter study of the Spanish Group for Surgery of CRC lung metastases (GECMP-CCR). The role of CT in the detection of pulmonary M1 is evaluated in 522 patients who underwent a pulmonary metastasectomy for CRC. We define M1/CT as the ratio between metastatic nodules and those found on preoperative CT. Disease-specific survival (DSS), disease-free survival (DFS), and surgical approach were analyzed using the Kaplan-Meier method.

Results: 93 patients were performed by video-assisted surgery (VATS) and 429 by thoracotomy. In 90%, the M1/CT ratio was ≤ 1 , with no differences between VATS and thoracotomy (94.1% vs 89.7%, $p = 0.874$). In the remaining 10% there were more M1s than those predicted by CT ($M1/CT > 1$), with no differences between approaches (8.6% vs 10%, $p = 0.874$). 51 patients with $M1/CT > 1$, showed a lower median DSS (35.4 months vs 55.8; $p = 0.002$) and DFS (14.2 months vs 29.3; $p = 0.025$) compared to 470 with $M1/CT \leq 1$. No differences were observed in DSS and DFS according to VATS or thoracotomy.

Conclusions: Our study shows equivalent oncological results in the resection of M1 of CRC using VATS or thoracotomy approach. The group of patients with an $M1/CT$ ratio > 1 have a worse DSS and DFS, which may mean a more advanced disease than predicted preoperatively.

Key words (MeSH terms): colorectal cancer (cáncer colorrectal); thoracic surgery (cirugía torácica), VATS (cirugía videotoracoscópica); thoracotomy (toracotomía); lung metastases (metástasis pulmonar); pulmonary metastases (metástasis pulmonar).

Abbreviations: CEA: carcinoembryonic antigen; CRC: colorectal cancer; CT: computed tomography; DFS: disease-free survival; DSS: disease-specific survival; ESTS: European Society of Thoracic Surgeons; GECMP-CCR: Grupo Español de Cirugía de Metástasis

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

Pulmonares de Carcinoma Colo-Rectal; SEPAR: Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica; SPSS: Statistical Package for the Social Sciences; VATS: video-assisted thoracic surgery.

1. Introduction

Distant metastasis, especially located in liver and lung, are nearly the most important prognostic factor for colorectal cancer (CRC). It is estimated that between 10% and 20% of patients with CRC will develop pulmonary metastasis. Pulmonary metastasectomy can only be performed in a small group of patients, due to the high incidence of extrathoracic disease at the moment of the diagnosis, or the significant pulmonary involvement [1,2]. Whenever feasible, surgery is considered an effective therapeutic option, with reported 5-year overall survival rates after radical lung resection, ranging from 41% to 68% [3,4]. In properly selected patients, pulmonary metastasectomy has become widely accepted as a potential curative option for lung metastasis from CRC [5,6].

Open thoracotomy and video-assisted thoracic surgery (VATS) are both accepted techniques to perform pulmonary metastasectomy, but, since few years ago, VATS has gained popularity, and right now, numerous surgeons chose VATS as the first surgical approach [7-9]. A survey done to members of the European Society of Thoracic Surgeons (ESTS) reported; 60% of surgeons considered VATS an acceptable surgical approach for selected cases. 40% of them considered this approach the first choice for unilateral disease [10]. Although VATS approach seems to be accepted by most thoracic surgeons, there are not prospective randomized studies comparing VATS with the standard thoracotomy for CRC lung metastases resection. The crux lies on the undetected M1 by preoperative chest CT, which could be lost during VATS procedures,

1 compared with pulmonary nodules that might be found by careful manual palpation
2 [11].
3

4
5 A prospective multicenter study was designed to assess the prognostic value
6 of preoperative CT imaging compared to histological findings, regarding surgical
7 approach comparing VATS versus conventional thoracotomy.
8
9

10 11 12 13 14 15 **2. Material and Methods**

16 17 **2.1 Study design**

18
19 The prospective multicenter registry of the Spanish Group for Colorectal
20 Carcinoma Lung Metastases Surgery (GECMP-CCR) was established by The Spanish
21 Society of Pneumology and Thoracic Surgery (SEPAR) in January 2008. All patients with
22 one or more histologically proven and surgery removed of CRC lung metastasis
23 between March 2008 and February 2010 by the Thoracic Services of 32 public hospitals
24 were included in the database. The purpose of the GECMP-CCR-SEPAR registry was to
25 obtain nationwide high-quality data in a short and defined period of time, in order to
26 document the current practice of the Spanish health care system, regarding at least
27 the 60% of all patients with this pathology controlled in Spain. Details of the GECMP-
28 CCR-SEPAR database were previously described [12].
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49

50 51 **2.2 Patients**

52 Available data corresponded to 543 patients undergoing their first CRC
53 pulmonary metastasectomy during two consecutive years (March 2008-March 2010)
54 with a follow-up period completed in March 2013, ensuring a minimum three year
55 follow-up. Lung resection must be carried out with radical intention, that is, without
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

1 leaving apparent macroscopic disease, and at least one excised lesion must be
2 consistent with histologically confirmed CRC metastasis. The study was approved by
3 the Ethics Committee of each participating hospitals as well as the regional Ethics
4 Committee for Scientific and Medical Research of the different Autonomous
5 Communities when necessary. Written informed consent was obtained from all
6 patients.
7
8
9
10
11
12
13
14

15 Because of the study purpose, patients were divided in two groups according to
16 the surgical approach; VATS surgery or conventional open thoracotomy. VATS was
17 defined by the non-use of rib separation by using a rib retractor, making manual
18 pulmonary palpation impossible by introducing one or two hands in full. The selection
19 of the approach was decided by the primary surgeon based on his own criteria and
20 experience.
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31

32 **2.3 Data collection**

33 The following variables were taken into account; age, sex, disease-free interval
34 (DFI) (defined as; time elapsed from the last disease episode, regardless of location,
35 until the date of pulmonary metastasis diagnosis); preoperative data including serum
36 carcinoembryonic antigen (CEA) level, CT findings (number and nodules size as well as
37 bilateral lesions), lymph node status according to CT, and when done, positron
38 emission tomography (PET) and PET/CT findings were also recorded, surgical approach
39 (VATS, open surgery), type and extend of surgical resection, postoperative data
40 including; number of lung removed nodules, size of metastatic nodules, histologic
41 lymph node involvement, other structures involvement, postoperative morbidity,
42 postoperative mortality, adjuvant treatment, local lung recurrence and recurrent
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

metastatic disease after the first pulmonary metastasectomy.

M1/CT ratio corresponded to the quotient between the actual number of metastatic lung nodes identified by histopathologic report after surgery and the number of nodes identified by preoperative CT scan. The M1/CT ratio was defined as ≤ 1 or > 1 .

2.4 Statistical analysis

Survival analysis was carried out from the first pulmonary metastasectomy date. In bilateral disease cases requiring bilateral procedures, the date of the second surgery was considered. Such survival analysis was specific for disease [disease-specific survival (DSS)], excluding patients who died in early postoperative period (first 30 days or during hospitalization), and considered censored those who died from other causes different than their cancer disease. Disease-free survival (DFS) was defined as the time elapsed from the first pulmonary metastasectomy until the first metastatic lesion registration date. Patients who were lost to follow-up were also censored, recording the time until the last date of known follow-up period.

The relationship between the clinical and oncological variables of the CRC episode and the type of surgical approach was analyzed by bivariate analysis, using the chi-square test or the Fisher's exact test for the comparison of categorical variables, and the Student's T test or the Mann-Whitney *U* test for the comparison of continuous variables. DSS and DFS were assessed with the Kaplan-Meier method and differences between curves were analyzed with the log-rank test. Factors independently associated with DSS and DFS were assessed using a Cox regression model in which all variables with a *P* value of <0.2 in the bivariate analysis were included. All hypothesis

tests were bilateral and statistical significance was set at $P < 0.05$. Analyses were carried out using the Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) version 18.0 for Windows.

3. Results

From the 543 initially included patients, 21 were excluded due to different reasons, including duplicate patient's information in 1 patient, lack of data on pulmonary metastasectomy in 7, and metastasectomy performed before March 1, 2008 in 8. Therefore, the study population consisted of 522 patients, 335 men (64.2%), with a mean (standard deviation, SD) age of 64.7 (10.2) years old. Surgery procedures were carried out by VATS in 93 (17.8%) patients and by open thoracotomy in 429 (82.2%). VATS procedure was not performed in 11 (34.4%) of the 32 participating hospitals. Resections classification according to the surgical approach is shown in Table 1. Major resection frequency was significantly different, being much more frequent in the thoracotomy group than in the VATS group (22.8% vs. 6.5%; $P < 0.001$).

Results of bivariate analysis of preoperative variables are shown in Table 2. There were statistically significant differences between VATS and open surgery groups, when > 1 nodule was found on the CT scan ($P = 0.048$) and when the size of the largest nodule on CT scan was > 30 mm ($P < 0.001$), with higher percentages in open surgery group. Regarding postoperative variables (Table 3), significant differences were found; percentage of nodules > 10 mm ($P = 0.015$), mean number of lymph nodes removed ($P = 0.022$) and lymph node involvement (N0, N1, N2, and NX) ($P < 0.001$). All the previous differences were found with a higher percentage in the open surgery group when compared with VATS. Although the postoperative morbidity was significantly lower in the VATS group (5.4%) than in the open surgery group (17.9%) ($P = 0.002$), the

percentage of patients with pulmonary recurrence and metastatic disease was similar in both groups (pulmonary recurrence 32.7% vs. 34.2%, $P = 0.810$; metastatic disease 71.4% vs. 67.5%, $P = 0.730$). The postoperative mortality rate was 0.4%, corresponding to two metastasectomies by open approach because of ventricular fibrillation in one patient and sepsis in the other patient.

The different values of the M1/CT ratio were similar (Table 4) regardless the surgical approach, either VATS or thoracotomy. CT and histological findings (M1/CT ratio ≤ 1) agreed in 90% of cases, without differences between VATS and open thoracotomy (94.1% vs. 89.7%). For the remaining 10% disagreement cases (M1/CT ratio > 1), differences between VATS and open thoracotomy were either not found (8.6% vs. 10%) (Table 4).

From the overall study population (522 patients), 2 patients died after surgery and 64 were lost to follow-up; therefore, a total of 456 patients were included for the survival analysis. The median follow-up was 38.7 months (range 0.7-60.3 months). The median overall survival was 55 months. The surgical approach (VAT vs. open surgery) did not affect the outcome. The median DSS was 47.1 months (95% confidence interval [CI] 38.2-56.0) for VATS and 55.8 months (95% CI 18.0-39.4) for open surgery ($P = 0.159$) (Figure 1). The median DFS was 28.7 months (95% CI 18.0-39.4) for VATS and 28.1 months (95% CI 22.2-34.0) for open surgery ($P = 0.955$) (Figure 2). However, differences in survival according to the M1/CT ratio value for both approaches were observed, with a median DSS of 55.8 months (95% CI unknown) for patients with M1/CT ≤ 1 compared to 35.4 months (95% CI 24.1-46.6) for those with M1/CT > 1 ($P = 0.002$) (Figure 3). The median DFS was 29.3 months (95% CI 22.9-35.7) for the group of

1 patients with $M1/CT \leq 1$ compared to 14.2 months (95% CI 11.7-16.8) for the group of
2
3 patients with $M1/CT > 1$ ($P = 0.025$) (Figure 4).
4

5 In the multivariate analysis, major resection appeared to be a protective factor
6
7 in DSS (hazard ratio [HR] 0.6, 95% CI 0.3-0.9, $P = 0.002$) and DFS (HR 0.5, 95% CI 0.3-0.8,
8
9 $P = 0.001$), whereas age of 70 years old or more, bilateral histological involvement, and
10
11 histological lymph node involvement were independent predictors of DSS. More than 1
12
13 nodule reported by the preoperative CT was a significant predictor of DFS (Table 5).
14
15
16
17

18 19 20 **4. Discussion**

21
22 The present study shows two main findings. On one hand, it demonstrates that
23
24 CRC pulmonary metastases resection can be effectively and safely performed using
25
26 either VATS or a conventional thoracotomy approach. On the other hand, it proves
27
28 that open approach is not superior to VATS detecting hidden lung metastases during
29
30 the preoperative radioimaging studies.
31
32
33
34

35
36 After at least 3 years' follow-up, we did not observe survival differences
37
38 between patients undergoing metastasectomy by VATS or open surgery. However,
39
40 VATS was associated with a significantly lower postoperative morbidity and, in
41
42 addition, no patient from the VATS group, died. These results are consistent with a
43
44 previous analysis of morbidity and mortality of data collected from the GECMP-CCR-
45
46 SEPAR registry, in which VATS vs. thoracotomy showed an independent protective
47
48 effect (OR 0.3, 95% CI 0.1-0.8, $P = 0.01$) [13]. The advantages of the minimally invasive
49
50 route (including smaller and aesthetic wounds, less blood loss, minor postoperative
51
52 pain, lower immunosuppression consequences, fewer postoperative complications and
53
54 shorted hospital stay), as compared with more invasive approaches, have been
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

1 highlighted in different studies [14-16]. All these factors contribute to a faster recovery
2 and prompt use of adjuvant chemotherapy.
3

4
5 The rate of recurrence after complete metastasectomy with bimanual palpation
6 exceeds 50%, as exactly expected for a systemic disease. That is why, some authors
7 suggest that open surgical resection of all palpable pulmonary nodules is not a
8 complete biological resection of all metastatic deposits [17]. However, similar long-
9 term survival outcome for patients undergoing VATS pulmonary resection CRC lung
10 metastases and those undergoing conventional open thoracotomy have been reported
11 in numerous studies [2, 7, 15, 18-20]. In agreement with these results, we did not find
12 differences in DSS and DFS, neither in the rate of recurrence of pulmonary disease
13 between patients undergoing VATS or conventional thoracotomy. Although VATS is an
14 acceptable alternative to thoracotomy for anatomic lung resection, there is still a large
15 variability in its clinical application routine [21, 22].
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32

33 CT is considered the gold standard to assess intrathoracic extension before
34 performing metastasectomy, but despite technical improvements in the diagnostic
35 accuracy of CT, the rate of non-imaged malignant pulmonary metastasis remains
36 around 15-25% [23]. Although the sensitivity of helical CT to correctly identify
37 histologically proven metastases exceeds high-resolution CT (82% vs. 75%),
38 preoperative radiological assessment of lung lesions smaller than 6 mm is still limited
39 [24]. Some studies on the detection of lung metastases have shown correlation
40 between radiological findings and resected lesions in the surgical specimen. Kang et al.
41 [25] reported a diagnostic accuracy of 97% for the 1-mm thin-section 16-channel multi-
42 detector row CT (TSMDCCT). Also, in highly selected groups, this technique allowed to
43 detect the same metastatic nodules as manual palpation [25]. In patients with a
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

1 unilateral solitary lesion, the sensitivity of helical CT on the detection of pulmonary
2 metastasis in patients with CRC can reach 95.5% [26]. However, discrepancies grow as
3 the nodule count increases [27]. Therefore, open procedures theoretically may provide
4 better identification and removal of occulted lung nodules compared to VATS [11, 19].
5 Complete removal of metastatic lesions should improve long-term survival since R0
6 lung resection is the major prognostic factor of survival after metastasectomy.
7 Incomplete resection is a poor prognostic factor. Nonetheless, persistency of occult
8 residual disease provides a better prognosis than incomplete excision with evidence of
9 macroscopic disease [28]. A review by Patel and DeCamp [29] justified the unilateral
10 approach since there was no evidence of improved survival after a bilateral approach.
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24

25 Interestingly, disagreement in the detection of lung metastases by CT scan and
26 histological examination ($M1/CT > 1$) was found in only 10% of cases. Differences
27 according to the surgical approach were not observed, but patients in the $M1/CT > 1$
28 group, independent of undergoing VATS or open surgery, had a significantly worse DSS
29 and DFS when compared with patients with consistent CT and histological findings.
30 Therefore, the decision of the surgical approach used should be made by the surgeon
31 responsible for the surgery based on his surgical experience in both procedures and
32 with the premise of being able to resect the tumor "visible" in the preoperative
33 imaging tests.
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48

49 Regarding lymphadenectomy, a high percentage of patients lacked examination
50 of lymph nodes (Nx 72%), being even significantly higher on VATS group compared to
51 the open surgery group. In a previous analysis of the GECMP-CCR-SEPAR database [30],
52 lymph node metastasis was detected in 10% of patients who had undergone
53 lymphadenectomy. 5-year DSS, according to lymph node status, was 58.3% without of
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

1 lymph nodes involvement vs. 24.8% when positive lymph node was confirmed, and
2
3 44% for uncertain lymph node status. Lymph node involvement increases the risk of
4
5 late death and adequate lymph node resection is mandatory in all metastasectomies.
6
7 The multivariate analysis of our study, shows that histological lymph node involvement
8
9 and > 1 nodule on preoperative CT scan are poor DSS and DFS predictors, respectively,
10
11 constituting a group of patients with more disease than that detected in the
12
13 preoperative study, so they should be evaluated more cautiously for a later, more
14
15 strict monitoring or adjuvant treatment.
16
17

18
19
20 This study has several limitations to consider. First, the subjectivity of the
21
22 radiologist in the number and characterization of suspicious nodules observed in the
23
24 preoperative CT. On the other hand, this study began to collect patients in 2008.
25
26 During these 12 years the use of the videothoroscopic approach has been increasing
27
28 and it seems safe to affirm that the number of pulmonary metastasectomies currently
29
30 performed using VATS will exceed 17.8% of our study.
31
32
33
34
35

36 37 38 **5. Conclusions** 39 40

41
42 According to the results of our study, we can conclude that the surgical
43
44 approach used is not related to an increase in the radiopathological discrepancy
45
46 between the resected and expected pulmonary M1s, according to the preoperative
47
48 study by thoracic CT, nor is it related with a variation in survival (DSS or DFS). Only in a
49
50 small percentage of patients (10%) will we find a discrepancy with more pulmonary
51
52 M1s than expected. However, in this group of patients, it is worth noting the
53
54 worsening in both survivals. This worsening could suggest the existence of more tumor
55
56 disease than initially expected, so it would seem reasonable to assess the possibility of
57
58
59
60
61
62
63
64
65

1 closer postoperative monitoring or to assess its candidacy for adjuvant treatment. It
2 would be advisable to carry out future studies aimed at clarifying the management of
3 this specific group of patients.
4
5
6
7
8
9

10 11 12 **Acknowledgements** 13

14 The authors thank María José Sánchez for help in the retrieval of references
15 and Marta Pulido, MD, for editing the manuscript and editorial assistance.
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

References

- 1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65
- [1] Guerrero F, Mossetti C, Ceccarelli M, et al. Surgery of colorectal cancer lung metastases: analysis of survival, recurrence and re-surgery. *J Thorac Dis* 2016;8:1764-71. doi: 10.21037/jtd.2016.05.98
- [2] Perentes JY, Krueger T, Lovis A, et al. Thoracoscopic resection of pulmonary metastasis: current practice and results. *Crit Rev Oncol Hematol* 2015;95:105-13. doi: 10.1016/j.critrevonc.2015.02.005
- [3] Cunningham D, Atkin W, Lenz HJ, et al. Colorectal cancer. *Lancet* 2010;375:1030-47. Doi: 10.1016/S0140-6736(10)60353-4
- [4] Pfannschmidt J, Hoffmann H, Dienemann H. Reported outcome factors for pulmonary resection in metastatic colorectal cancer. *J Thorac Oncol* 2010;5(6 Suppl 2):S172-8. Doi: 10.1097/JTO.0b013e3181dca330
- [5] Kim HK, Cho JH, Lee HY, et al. Pulmonary metastasectomy for colorectal cancer. How many nodules, how many times? *World J Gastroenterol* 2014;20:6133-45. Doi: 10.3748/wjg.v20.i20.6133
- [6] Al-Ameri M, Persson M, Bergman P, et al. Surgery for pulmonary metastases from colorectal cancer: survival and prognostic factors. *J Thorac Dis* 2018;10:3372-80. Doi: 10.21037/jtd.2018.05.120
- [7] 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. doi:10.1186/1749-8090-4-13. Doi: 10.1007/s00464-008-0243-z
-

- 1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65
- [8] Nakas A, Klimatsidas MN, 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. Doi: 10.1016/j.ejcts.2009.03.050
- [9] Ampollini L, Gnetti L, Goldoni M, et al. Pulmonary metastasectomy for colorectal cancer: analysis of prognostic factors affecting survival. *J Thorac Dis* 2017;9(Suppl 12):S1282-90. Doi: 10.21037/jtd.2017.07.100
- [10] Internullo E, Cassivi SD, Van Raemdonck D, et al. Pulmonary metastasectomy: a survey of current practice amongst members of the European Society of Thoracic Surgeons. *J Thorac Oncol* 2008;3:1257-66. Doi: 10.1097/JTO.0b013e31818bd9da
- [11] Cerfolio RJ, Bryant AS, 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;91:1696-700. Doi: 10.1016/j.athoracsur.2011.02.075
- [12] Embún R, Fiorentino F, Treasure T, et al. Pulmonary metastasectomy in colorectal cancer: a prospective study of demography and clinical characteristics of 543 patients in the Spanish colorectal metastasectomy registry (GECMP-CCR). *BMJ Open* 2013;28:3(5). pii: e002787. doi: 10.1136/bmjopen-2013-002787. Doi: 10.1136/bmjopen-2013-002787
- [13] Rodríguez-Fuster A, Belda-Sanchis J, Aguiló R, et al. Morbidity and mortality in a large series of surgical patients with pulmonary metastases of colorectal carcinoma: a prospective multicentre Spanish study (GECMP-CCR-SEPAR). *Eur Cardiothorac Surg* 2014;45:671-6. Doi: 10.1093/ejcts/ezt459
-

- 1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65
- [14] Onaitis MW, Petersen RP, Balderson SS, et al. Thoracoscopic lobectomy is a safe and versatile procedure: experience with 500 consecutive patients. *Ann Surg* 2006;244:420-5. Doi: 10.1097/01.sla.0000234892.79056.63
- [15] Meng D, Fu L, Wang L, et al. Video-assisted thoracoscopic surgery versus open thoracotomy in pulmonary metastasectomy: a meta-analysis of observational studies. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2016;22:200-6. Doi: 10.1093/icvts/ivv309
- [16] Cheang MY, Herle P, Pradhan N, et al. Video-assisted thoracoscopic surgery versus open thoracotomy for pulmonary metastasectomy: a systematic review. *ANZ J Surg* 2015;85:408-13. Doi: 10.1111/ans.12925
- [17] Sonett JR. Pulmonary metastases: biologic and historical justification for VATS. Video assisted thoracic surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 1999;16:S13-5. Doi: 10.1016/s1010-7940(99)00175-x
- [18] Hou Z, Zhang H, Gui L, et al. Video-assisted thoracoscopic surgery versus open resection of lung metastases from colorectal cancer. *Int J Clin Exp Med* 2015;8:13571-7.
- [19] Saisho S, Nakata M, Sawada S, Yamashita M, Saeki H, et al. Evaluation of video-assisted thoracoscopic surgery for pulmonary metastases: 11-years of experience. *Surg Endosc* 2009;23:55-61. Doi: 10.1007/s00464-008-9895-y
- [20] Nakas A, Klimatsidas MN, 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. Doi: 10.1016/j.ejcts.2009.03.050
- [21] Embun R, Martínez Hernández N, Call S, et al. Video-assisted thoracic surgery and anatomical lung resections. Where do we stand? National survey by the Spanish Society of Thoracic Surgery. *Cir Esp* 2017;95:24-9. Doi: 10.1016/j.ciresp.2016.09.009
-

- 1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65
- [22] Reichert M, Gohlke AB, Augustin F, et al. Video-assisted thoracoscopic anatomic lung resections in Germany-a nationwide survey. *Langenbecks Arch Surg* 2016;401:877-84. Doi: 10.1007/s00423-016-1481-5
- [23] Cerfolio RJ, McCarty T, Bryant AS. Non-imaged pulmonary nodules discovered during thoracotomy for metastasectomy by lung palpation. *Eur J Cardiothorac Surg* 2009;35:786-91. Doi: 10.1016/j.ejcts.2009.01.012
- [24] Margaritora S, Porziella V, D'Andrilli A, et al. Pulmonary metastases: can accurate radiological evaluation avoid thoracotomic approach? *Eur J Cardiothorac Surg* 2002;21:1111-4. Doi: 10.1016/s1010-7940(02)00119-7
- [25] Kang MC, Kang CH, Lee HJ, et al. Accuracy of 16-channel multi-detector row chest computed tomography with thin sections in the detection of metastatic pulmonary nodules. *Eur J Cardiothorac Surg* 2008;33:473-9. Doi: 10.1016/j.ejcts.2007.12.011
- [26] Chung CC, Hsieh CC, Lee HC, et al. Accuracy of helical computed tomography in the detection of pulmonary colorectal metastases. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011;141:1207-12. Doi: 10.1016/j.jtcvs.2010.09.052
- [27] Marron MC, Lora D, Gamez P, et al. Agreement between computed tomography and pathologic nodule counts in colorectal lung metastases. *Ann Thorac Surg* 2016;101:259-65. Doi: 10.1016/j.athoracsur.2015.06.022
- [28] Nauenheim KS. Thoracoscopy versus the open approach for resection of solitary pulmonary metastases. In: Ferguson MK, ed. *Difficult decisions in thoracic surgery: an evidence-based approach*. London: Springer Verlag; 2007:151-7.
- [29] Patel A, DeCamp MM Jr. Unilateral or bilateral approach for unilateral metastatic disease. In: Ferguson MK, ed. *Difficult decisions in thoracic surgery: an evidence-based approach*. London: Springer Verlag; 2007:158-64.
-

[30] Call S, Rami-Porta R, Embún R, et al. Impact of inappropriate lymphadenectomy on lung metastasectomy for patients with metastatic colorectal cancer. *Surg Today* 2016;46:471-8. Doi: 10.1007/s00595-015-1214-3

Table 1. Type of resection and surgical approach

Pulmonary metastasectomy	VATS no. (%)	Open surgery no. (%)	Total no. (%)
Number of patients	93	429	522
Type of resection ($P < 0.001$)			
Pneumonectomy	0	4 (0.9)	4 (0.8)
Lobectomy	6 (6.5)	94 (22.1)	100 (19.3)
Anatomical segmentectomy	1 (1.1)	18 (4.2)	19 (3.7)
Wedge	85 (92.4)	309 (72.7)	394 (76.2)
Total	92	425	517*
Extended resection ($P > 0.99$)			
No	92 (98.9)	123 (98.6)	394 (76.2)
Yes	1 (1.1)	6 (1.4)	7 (1.3)
Total	93	429	522
Major resection ($P < 0.001$)			
No	87 (93.5)	331 (77.2)	418 (80.1)
Yes	6 (6.5)	98 (22.8)	104 (19.9)
Total	93	429	522

*Incomplete information in 5 patients.

Table 2. Bivariate analysis of preoperative variables

Variables	Total no. (%)	VATS no. (%)	Open surgery no. (%)	<i>P</i> value
Total patients	522	93	429	
Male	335 (64.2)	53 (57)	282 (65.7)	0.12
Disease-free interval, months				
> 12	338 (65.1)	65 (69.9)	273 (64.1)	0.33
> 24	182 (35.1)	31 (33.3)	151 (35.4)	0.72
> 36	97 (18.6)	16 (17.2)	81 (18.9)	0.77
Serum CAE level, IU/mL				
> 5	123 (23.6)	26 (27.9)	97 (22.6)	0.89
> 10	67 (12.8)	13 (14.0)	54 (12.6)	0.86
Nodules on CT scan				
> 1 nodule	211 (40.4)	29 (31.2)	182 (42.4)	0.048
> 2 nodules	105 (20.1)	15 (16.1)	90 (21.0)	0.32
> 3 nodules	59 (11.3)	6 (6.4)	53 (12.3)	0.14
CT size larger nodule > 30 mm	65 (12.4)	2 (2.1)	63 (14.7)	< 0.001
Bilateral lesions on CT scan	116 (22.2)	22 (23.6)	94 (21.9)	0.78
Clinical lymph node involvement	381	66	315	
N0	351 (92.1)	58 (87.9)	293 (93.0)	0.30
N1	7	2 (3.0)	5 (1.6)	
N2	14	3 (4.5)	11 (3.5)	
N3	9	3 (4.5)	6 (1.9)	
Previous hepatic metastasis	59 (11.3)	9 (9.7)	50 (11.7)	0.71
Previous hepatic metastasectomy	55 (93.2)	7 (77.8)	48 (96.0)	0.10
Colorectal cancer	519	93	426	
Colon	252 (48.6)	49 (52.7)	203 (47.7)	0.48
Rectum	234 (45.1)	37 (39.8)	197 (42.6)	
Colon-rectum	33 (6.4)	7 (7.5)	26 (6.1)	
Neoadjuvant chemotherapy for CRC	130 (24.9)	22 (23.7)	108 (25.2)	0.79
CRC stage	514	93	421	
Stage I, II, III	379 (73.7)	74 (79.6)	305 (72.4)	0.19
Stage IV	135 (26.3)	19 (20.4)	116 (27.6)	
Adjuvant chemotherapy for CRC	396 (75.9)	67 (72.0)	329 (76.7)	0.35

CAE: carcinoembryonic antigen; CRC: colorectal cancer.

Table 3. Bivariate analysis of postoperative variables

Variables	Total no. (%)	VATS no. (%)	Open surgery no. (%)	<i>P</i> value
Total patients	522	93	429	
Bilateral surgical approach	81 (15.5)	19 (20.4)	62 (14.5)	0.15
Extended resections	7 (1.3)	1 (1.1)	6 (1.4)	0.99
Number of metastasis				
> 1	179 (34.3)	29 (31.2)	150 (35.0)	0.54
> 2	83 (15.9)	14 (15.1)	69 (16.1)	0.87
> 3	42 (8.0)	5 (5.4)	37 (8.6)	0.4
Larger size histological nodules				
> 10 mm	359 (70.9)	54 (58.0)	305 (73.3)	0.015
> 30 mm	70 (13.8)	7 (7.8)	63 (15.1)	0.09
Histological lymph node involvement				
N0	119 (22.8)	3 (3.2)	116 (27.0)	< 0.001
N1	8 (1.5)	0	8 (1.9)	
N2	18 (3.4)	2 (2.1)	16 (3.7)	
Nx	374 (71.6)	87 (93.5)	287 (66.9)	
N1-2-3	26 (5.0)	2 (2.1)	24 (5.6)	
Lymph nodes removed, mean	5.5	2.9	5.6	0.022
Involvement of other structures	27 (5.2)	6 (6.4)	21 (4.9)	0.6
Postoperative morbidity	82 (15.7)	5 (5.4)	77 (17.9)	0.002
Postoperative mortality	2 (0.4)	0	2 (0.5)	> 0.9
Adjuvant chemotherapy after pulmonary metastasectomy	321(61.5)	56 (60.2)	265 (61.8)	0.81

Data expressed as frequencies and percentages in parenthesis unless otherwise stated.

Table 4. Percentages of patients undergoing pulmonary metastasectomy with VATS or open surgery according to results of the M1/CT ratio

	Total no. (%)	VATS no. (%)	Open surgery no. (%)	<i>P</i> value
Total patients	522	93	429	
M1/CT ratio				
0.25	6 (1.2)	0	6 (1.4)	0.161
0.5	32 (6.1)	2 (2.1)	3 (7.0)	
0.75	6 (1.2)	0	6 (1.4)	
1	386 (73.9)	77 (82.8)	309 (72.0)	
1.5	15 (2.9)	2 (2.1)	13 (3.0)	
2	17 (3.2)	3 (3.2)	14 (3.3)	
3	5 (0.9)	2 (2.1)	3 (0.7)	
5	1 (0.2)	0	1 (0.2)	
≤ 1	470 (90.0)	85 (91.4)	385 (89.7)	0.874
> 1	51 (9.8)	8 (8.6)	43 (10.0)	0.874

M1/CT ratio: quotient between the actual number of metastatic lymph nodes identified by histopathologic examination of the surgical specimen and the number identified by preoperative CT scan.

Table 5. Cox regression analysis of disease-specific survival (DSS) and disease-free survival (DFS)

Variables	Hazard ratio	95% Confidence interval	<i>P</i> value
DSS regression model			
Age ≥ 70 years	1.6	1.2-2.2	0.002
Histological laterality (unilateral vs. bilateral)	2.1	1.5-3.0	< 0.001
Histological lymph node involvement			0.001
Nx	1.2	0.8-1.9	0.2
N1-2	3.2	1.7-6.2	< 0.001
Major resection (lobectomy or pneumonectomy)	0.6	0.3-0.9	0.002
DFS regression model			
> 1 nodule on preoperative CT scan	1.5	1.2-1.9	0.001
Major resection (lobectomy or pneumonectomy)	0.5	0.3-0.7	0.001

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

Figure captions (we recommend color printing)

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

Figure 1. Disease-specific survival (DSS) according to surgical approach: VATS or open thoracotomy.

Figure 2. Disease-free survival (DFS) according to surgical approach: VATS or open thoracotomy.

Figure 3. Disease-specific survival (DSS) according to M1/CT ratio for both types of approach (VATS and open surgery).

Figure 4. Disease-free survival (DFS) according to M1/CT ratio for both types of approach (VATS and open surgery).

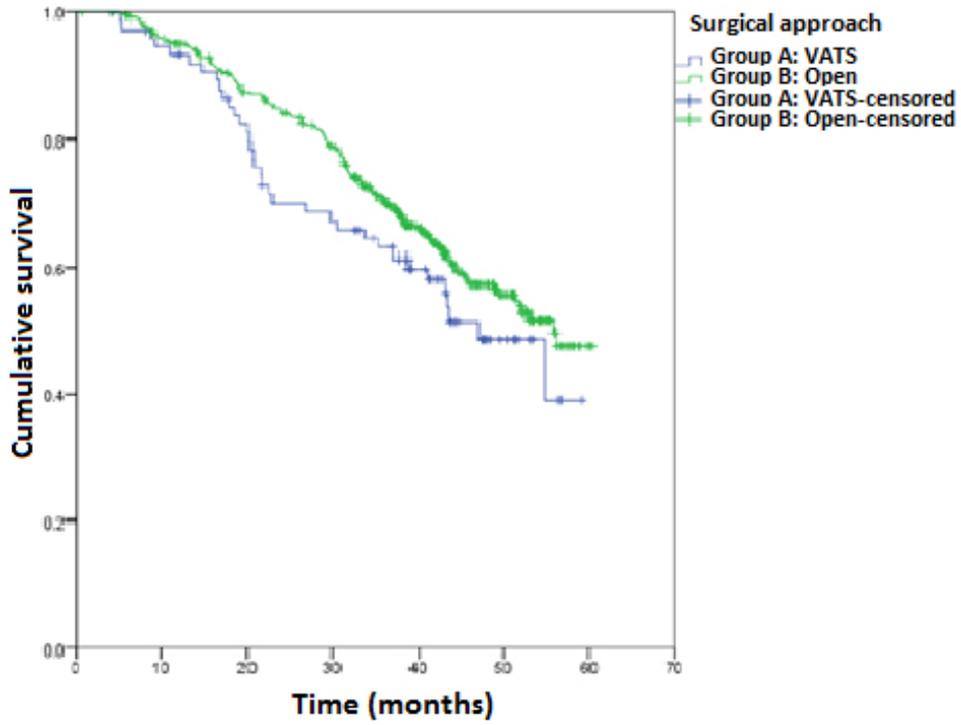


FIGURA 1. DSS surgical approach

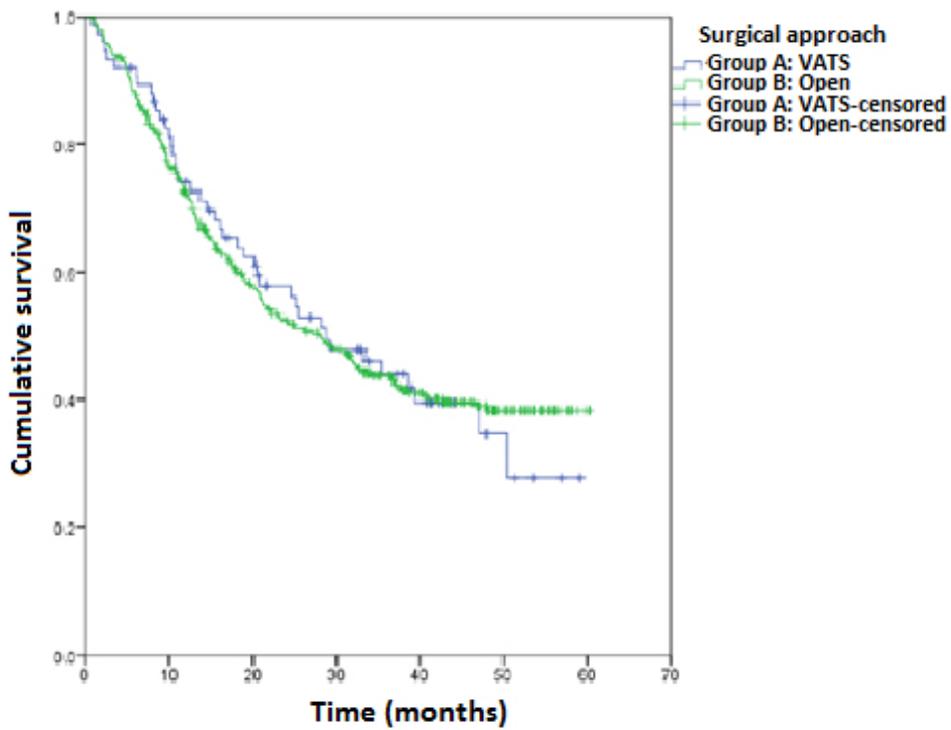


FIGURA 2. DFS surgical approach

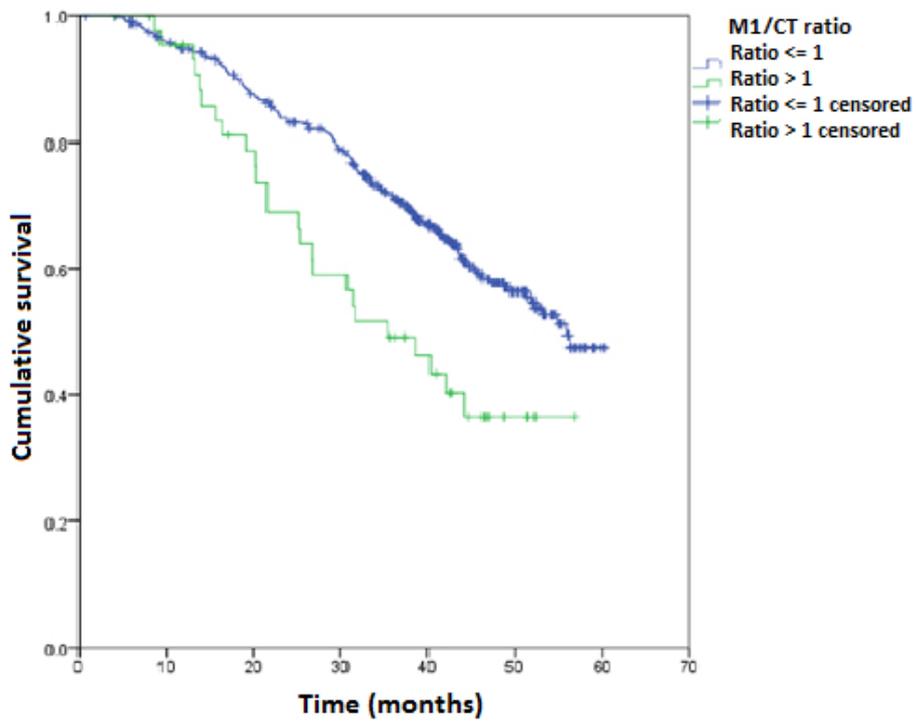


FIGURA 3. DSS M1/CT

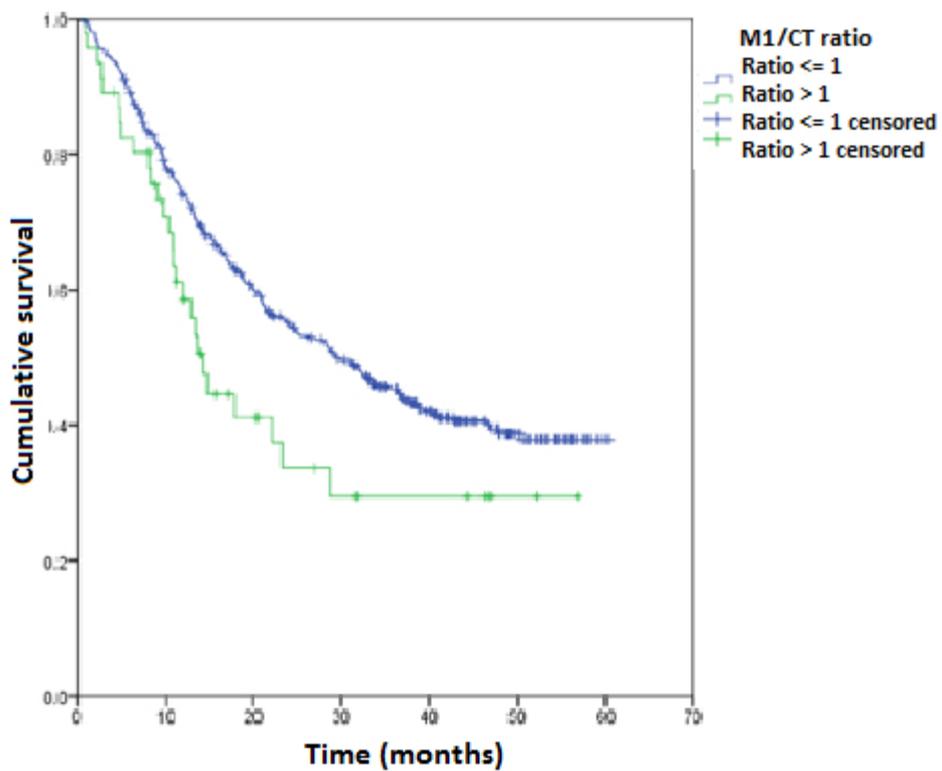


FIGURA 4. DFS M1/CT

4.3. Otro artículo relacionado

Video-assisted thoracoscopic surgery in lung metastasectomy-what is new in lung metastasectomy: an over-view. Hernández J, Fibla JJ, Molins L. Video-assit Thorac Surg 2020; 5:40. DOI 10.21037/vats-2020-lm-07.



Video-assisted thoracoscopic surgery in lung metastasectomy— what is new in lung metastasectomy: an over-view

Jorge Hernández^{1^}, Juan J. Fibla¹, Laureano Molins^{1,2}

¹Service of Thoracic Surgery, Hospital Universitari del Sagrat Cor, Barcelona, Spain; ²Service of Thoracic Surgery, Hospital Clínic, Universitat de Barcelona, Barcelona, Spain

Correspondence to: Jorge Hernández, MD, Service of Thoracic Surgery, Hospital Universitari del Sagrat Cor, C/ Viladomat 288, E-08029 Barcelona, Spain. Email: jhes.82@gmail.com.

Received: 06 July 2020. Accepted: 03 August 2020; Published: 15 December 2020.

doi: 10.21037/vats-2020-lm-07

View this article at: <http://dx.doi.org/10.21037/vats-2020-lm-07>

After the publication of the results of the International Registry of Lung Metastases (1), there was a great impact on the clinical practice of metastatic lung disease and its surgical management. According to these results, the accuracy of the CT to detect the exact number of lung nodules was 61%. With these findings, they concluded that manual bilateral palpation was required for correct final staging by performing a complete resection of all lung metastases (M1). The importance of complete resection was already a criterion that had been established during forty years as one of the classic criteria in the selection of patients to undergo surgery (2). This impact has been reflected in the increase in publications related to this topic in subsequent years.

The classic defense of the open approach is justified by the frequent discrepancy between the number of lesions seen in the preoperative imaging tests and the final number of resected metastases. This discrepancy has been evident since the 80's but has been maintained over the years (3-5). Thus, an open approach would allow a better lung palpation and detection of possible hidden metastases in the preoperative study, offering a theoretical complete lung resection.

The discrepancy rate between the latest generation helical CT and the pathological findings after the open surgical approach, vary between 15% and 25% (6-8). Several clinical and histological factors have been related to a greater or lesser rate of discrepancies between the CT and the final pathological findings. The most frequently

reported were the number of suspicious lesions on CT, bilateral or not of the lesions, disease-free interval, tumor doubling time and certain histological types such as soft tissue sarcomas and osteosarcomas (7,9,10).

A study published in 2011 (11) concluded that CT sensitivity in patients with single pulmonary M1 of colorectal origin was 95.5%. Another study was published in 2013 (12) based on 183 patients, on whom a lung metastasectomy was performed using a thoracotomy. Patients older than 60 years, with one or two M1 of colorectal origin or a single M1 of any other origin were considered as the group with a low probability of resecting more metastases than those observed in the preoperative CT. In this defined group of patients, there was not only an additional M1 in 4.4% of patients in this defined group.

In 1986, a study was published showing the results of performing metastasectomy using median sternotomy in patients with a history of soft tissue osteosarcoma and evidence of unilateral disease on preoperative CT (5). After two-lung examination, it was shown that 38% of the patients had involvement of both lungs. However, this bilateral involvement did not affect a worse cancer prognosis. This work showed that potential hidden metastases can be addressed in a second or successive surgical procedure without compromising the patient's prognosis.

One of the first studies comparing both techniques (Thoracotomy & VATS) in prognostic terms was carried out in 2002 (13). It included patients with a single lung lesion suspected of being metastatic on CT, less than

[^] ORCID: 0000-0003-4876-2402.

3 cm. and of peripheral location. The disease-free survival (DFS) at 2 years (VATS 50% *vs.* thoracotomy 42%) and the overall survival (OS) at 2 years (VATS 67% *vs.* thoracotomy 70%) were similar in both groups. Due to the absence of significant prognostic differences, they concluded in favor of video thoracoscopy.

In a subsequent study in 2008 (14), with patients with pulmonary metastases of colorectal origin, both approaches were compared. In the bivariate analysis, between the surgical approach used and the 5-year DFS and OS, the differences pointed to a possible beneficial effect of the thoracoscopic approach (5-year DFS of 34% for VATS *vs.* 21% for thoracotomy, $P=0.064$; and a 5-year OS of 49% for VATS *vs.* 39% for thoracotomy, $P=0.047$). In the multivariate analysis, the prognostic factors related to 5-year DFS were the presence of multiple metastases (OR 1.8; 95% CI, 1.11–2.92), hilar and/or mediastinal lymph node involvement (OR 3.48; 95% CI, 1.32–9.17), while for OS, the most influential negative prognostic factors were, the size of the metastasis as a quantitative variable in millimeters (OR 1,049; 95% CI, 1,024–1,046) and the performance of a lesser resection (OR 4.24; 95% CI, 1.19–15.1).

Another study published in 2009 (15) compared the open and thoracoscopic approach in patients with metastases of sarcomatous origin, a disease often banned from video-assisted thoracoscopic surgery (VATS). The inclusion criteria considered the potential resectability according to the number and location of the suspect nodules (two or less nodules). The results were a 3-year DFS of 26% VATS *vs.* 24% thoracotomy ($P=0.54$) and a 5-year OS of 52% VATS *vs.* 34% thoracotomy ($P=0.20$).

Over time, different studies have appeared to compare the two types of approach; most of them in selected patients, have not found any differences, and therefore conclude in favor of the video-thoracoscopic approach (16–19). With the progressive improvement of radiological technology (especially CT) in the preoperative study of metastatic disease, much more reliable progress has been made in detecting suspected lung nodules (20–25). This technological boost, together with the postoperative benefits demonstrated by minimally invasive surgery (26–29) at the expense of less pain, faster recovery, less immunological impact, better tolerance to adjuvant cancer treatments, less technical difficulty in the case of remastectomy... has been reflected in greater reliability in the use of the videothoracoscopic approach.

Although VATS surgery is one of the pillars of resection of the pulmonary nodule with diagnostic tool and/or

curative intention, sometimes the main problem that the surgeon may encounter is locating these nodules, either due to their small size or their location (30). For this reason, different preoperative location methods have been developed. These localization techniques can be categorized into 5 groups according to the materials used; simple digital palpation through the assistance thoracotomy; localization with metallic materials: hook-wire (31–34), microcoil (35,36), or spiral coil; localization with dye: methylene blue (37–39), India ink (40) or indigo carmine (41,42); localization with contrast agents: lipiodol (41–43), barium (44), or (45); radioguided occult lesion localization (ROLL) with radiotracers (46–49). Other systems used are: image-guided video-assisted thoracoscopic surgery (iVATS) (50,51) and virtual-assisted lung mapping (VAL-MAP) has evolved from bronchoscopic dye localization (52–54).

An optimal method of preoperative localization for this type of pulmonary nodules has not yet been established. A systematic review of three methods of localizing lung nodules for VATS was recently conducted (55): wire-hook localization, microcoil localization, and with lipiodol. The resulting meta-analysis aimed to compare the success rates and complications associated with these three different localization methods. The success rates between the different localization methods were similar. However, the location by wire-hook posed the problem of migration or displacement of the device, although it is true that many times the insertion area could be “marked” by the bruise produced by the harpoon. The localization method based on Lipiodol obtained the highest overall success rate: hook-wire 0.94 (95% CI, 0.91–0.96), microcoil 0.97 (95% CI, 0.95–0.98), and lipiodol 0.99 (95% CI, 0.98–1.00). The microcoil localization method found the lowest complication rates. The pneumothorax rate produced by the microcoil was 0.16 (95% CI, 0.07–0.34), by the wire hook was 0.35 (95% CI, 0.28–0.43) and by the lipiodol was 0.31 (95% CI, 0.20–0.46). The pulmonary hemorrhage rate was 0.06 (95% CI, 0.03–0.11), 0.16 (95% CI, 0.11–0.23) and 0.12 (95% CI, 0.05–0.23), respectively.

One study, based on a meta-analysis of preoperative bronchoscopic marking for lung nodules (56), included 25 studies (15 studies on dye marking under electromagnetic bronchoscopic navigation, 4 studies on assisted virtual lung mapping, and 7 others using other marking methods). The complete resection rate was 1.00 (95% CI, 1.00–1.00) while the successful marking rate was 0.97 (95% CI, 0.95–0.99). The overall rates of pleural injury were 0.02 (95% CI, 0.01–0.05) and lung parenchymal hemorrhage 0.00 (95%

CI, 0.00–0.00).

The presence of metastatic involved lymph nodes discovered during pulmonary metastasectomy has been found to negatively affect survival in patients sometimes undergoing curative intent pulmonary surgery. Therefore, a complete mediastinal lymphadenectomy, or at least lymph node sampling of various lymph node stations, is recommended at the time of pulmonary metastasectomy to complete the surgery and help define the patient's prognosis and propose future adjuvant treatment (57-62).

Classically, in a lung metastasectomy, surgeons should detect complete resection of lung lesions with negative margins, but should minimize the resection of functional lung tissue as much as possible, because of possible current or future lesions (63). They should be resected while leaving patients with adequate lung function. However, local recurrence at the surgical margin is a problem with limited wedge resections.

More than 50% of patients who undergo pulmonary metastasectomy will have a recurrence locally. This recurrence will appear 28% of the time on the surgical margin. These high percentages occur despite the fact that a complete resection has been histologically confirmed in 95% of the cases, which means that the surgical margin was free of disease (64). Pathologically, there is an increased risk of local recurrence in those patients who, although they present a disease-free surgical margin, 10 or more aerogenic diseases were observed with groups of floating cancer cells around the main tumor (P=0.02). Of course, the risk of local recurrence increased in those patients who presented a positive malignant surgical margin (P=0.04).

The existence of metastatic cells around metastases of colorectal origin is known. These satellite tumor cells represent a potential source of recurrence at the local level. For this reason, efforts should be made to maintain a distance of at least 3 mm in small nodules and at least 8-10 mm in larger sizes in order to prevent future local recurrence (65).

In another published study (66), it was shown that in surgically removed colorectal lung metastases, technical factors related to margin length and tumor size are associated with an increased risk of local recurrence. The risk of local recurrence at 2 and 5 years was 11.8% (95% CI, 8.9–14.6%) and 20.6% (95% CI, 16.2–24.8%), respectively, for each resected nodule. A greater margin of surgical resection represented a lower risk of local recurrence (HR 0.434 for each additional cm; P=0.015). However, a larger size in the metastasis was resected, representing a higher

risk of local recurrence (HR 1.520 for each cm of size). Thus, the risk of local recurrence was decreased in larger tumors the greater the margin of surgical resection. The tumor grade or the presence of KRAS did not represent an increased risk of recurrence locally.

Other study published in 2020 (67) where the patients were divided into three groups according to the resection margin distance from the tumor: (I) ≥ 2 cm; (II) < 2 and ≥ 1 cm; (III) < 1 cm. The OS was significantly different between the three groups (P=0.020). Univariate and multivariate analyses showed that a narrow resection margin was an independent prognostic factor of worse survival (P=0.006 and HR 3.4, P=0.009).

In a study published in 2009 (68), patients who did not undergo anatomic lung resection show worse survival, the argument made seems to be related to a more anatomical resection, combined with a hilar lymphadenectomy, which is capable of eliminating the spread of hidden hematogenous of colorectal cancer in the same lobe. Another study demonstrated that the morphological characteristics of the aerogenic spread with groups of floating cancer cells, associated with a vascular invasion at the metastatic site, are two prognostic factors in patients who have undergone a metastasectomy for lung disease of colorectal origin (69). Another study showed that patients whose recurrent sites extended downstream from the lung via hematogenous colorectal cancer spread, pulmonary tumor size was significantly larger than in those with recurrent sites confined to the lung and regions upstream from the lung (70). In our study published in 2016 (71), major anatomic resection was associated with a significant differences in DSS in favor of major resection *vs.* lesser resection (DSS median not reached *vs.* 52.2 months, 95% CI, 45.9–58.5, P=0.03) (figure 2). Also, differences in DFS were statistically significant in favor of the major resection group (DFS median not reached *vs.* 23.9 months, 95% CI, 19.2–28.6, P<0.001). The surgical approach (VATS versus open surgical resection) had no effect on outcome.

The evidence for pulmonary metastasectomy does not include randomized trials, the survival benefit obtained is only based on case series with selected patients. In March 2010, a randomized trial called Colorectal Cancer Lung Metastasectomy (PulMiCC) was performed. The aims of the PulMiCC study are to examine whether surgical resection of lung metastases from colorectal cancer prolonged survival and to systematically record the harm and benefits of such surgery and quality of life (72). The study was stopped due to low recruitment (65 patients). The small number of trial

participants prevents a conclusive answer to the research question. The estimated survival in this study was 38% (23–62%) for patients with metastasectomy and 29% (16–52%) in well matched controls (73).

Currently, lung metastasectomy is a widely established surgical practice in a Thoracic Surgery Department. The latest studies show a similar survival prognosis between open- and video-assisted thoracoscopic approach in selected cases, which is why the latter may have a preference given the immediate advantages of a less invasive approach (74). Despite the fact that sparing parenchymal surgery is widely established, randomized studies should define the role of anatomical resections (anatomical segmentectomy and lobectomy) in this type of pathology nowadays. There are less doubts in the role of lymph node involvement as a prognostic factor, and therefore, the need to perform a lymphadenectomy that provides us with this histopathological information. There are numerous techniques to help in the correct location and subsequent resection of suspicious lung nodules that appeared in the preoperative study and that should be resected.

Acknowledgments

Funding: None.

Footnote

Provenance and Peer Review: This article was commissioned by the Guest Editors (Marcello Migliore and Michel Gonzalez) for the series “VATS in Lung Metastasectomy” published in *Video-Assisted Thoracic Surgery*. The article did not undergo external peer review.

Conflicts of Interest: All authors have completed the ICMJE uniform disclosure form, available at: <http://dx.doi.org/10.21037/vats-2020-lm-07>. The series “VATS in Lung Metastasectomy” was commissioned by the editorial office without any funding or sponsorship. The authors have no other conflicts of interest to declare.

Ethical Statement: The authors are accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

Open Access Statement: This is an Open Access article distributed in accordance with the Creative Commons

Attribution-NonCommercial-NoDerivs 4.0 International License (CC BY-NC-ND 4.0), which permits the non-commercial replication and distribution of the article with the strict proviso that no changes or edits are made and the original work is properly cited (including links to both the formal publication through the relevant DOI and the license). See: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>.

References

1. 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.
2. Alexander J, Haight C. Pulmonary resection for solitary metastatic sarcomas and carcinomas. *Surg Gynecol Obstet* 1947;85:129-46.
3. McCormack PM, Bains MS, Begg CB, et al. Role of video-assisted thoracic surgery in the treatment of pulmonary metastases: results of a prospective trial. *Ann Thorac Surg* 1996;62:213-6; discussion 216-7.
4. McCormack PM, Ginsberg KB, Bains MS, et al. Accuracy of lung imaging in metastases with implications for the role of thoracoscopy. *Ann Thorac Surg* 1993;56:863-5; discussion 865-6.
5. Roth JA, Pass HI, Wesley MN, et al. Comparison of median sternotomy and thoracotomy for resection of pulmonary metastases in patients with adult soft-tissue sarcomas. *Ann Thorac Surg* 1986;42:134-8.
6. Cerfolio RJ, Bryant AS, 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;91:1696-700; discussion 1700-1.
7. Cerfolio RJ, McCarty T, Bryant AS. Non-imaged pulmonary nodules discovered during thoracotomy for metastasectomy by lung palpation. *Eur J Cardiothorac Surg* 2009;35:786-91; discussion 791.
8. Parsons AM, Detterbeck FC, Parker LA. Accuracy of helical CT in the detection of pulmonary metastases: is intraoperative palpation still necessary? *Ann Thorac Surg* 2004;78:1910-6; discussion 1916-8.
9. 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;84:1830-6.
10. Kayton ML, Huvos AG, Casher J, et al. Computed tomographic scan of the chest underestimates the number of metastatic lesions in osteosarcoma. *J Pediatr Surg*

- 2006;41:200-6; discussion 206.
11. Chung CC, Hsieh CC, Lee HC, et al. Accuracy of helical computed tomography in the detection of pulmonary colorectal metastases. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011;141:1207-12.
 12. Zabaleta J, Aguinagalde B, Izquierdo JM, et al. Determination of a low risk group for having metastatic nodules not detected by computed tomography scan in lung metastases surgery. *Arch Bronconeumol* 2013;49:518-22.
 13. Mutsaerts EL, Zoetmulder FA, Meijer S, et al. Long term survival of thoracoscopic metastasectomy vs metastasectomy by thoracotomy in patients with a solitary pulmonary lesion. *Eur J Surg Oncol* 2002;28:864-8.
 14. Nakajima J, Murakawa T, Fukami T, et al. Is thoracoscopic surgery justified to treat pulmonary metastasis from colorectal cancer? *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2008;7:212-6; discussion 216-7.
 15. Gossot D, Radu C, Girard P, et al. Resection of pulmonary metastases from sarcoma: can some patients benefit from a less invasive approach? *Ann Thorac Surg* 2009;87:238-43.
 16. Watanabe M, Deguchi H, Sato M, et al. Midterm results of thoracoscopic surgery for pulmonary metastases especially from colorectal cancers. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 1998;8:195-200.
 17. De Giacomo T, Rendina EA, Venuta F, et al. Thoracoscopic resection of solitary lung metastases from colorectal cancer is a viable therapeutic option. *Chest* 1999;115:1441-3.
 18. Prenafeta Clarumunt N, Hwang D, de Perrot M, et al. Incidence of Ipsilateral Side Recurrence After Open or VATS Resection of Colorectal Lung Metastases. *Ann Thorac Surg* 2020;109:1591-7.
 19. Meng D, Fu L, Wang L, et al. Video-assisted thoracoscopic surgery versus open thoracotomy in pulmonary metastasectomy: a meta-analysis of observational studies. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2016;22:200-6.
 20. Nakajima J, Takamoto S, Tanaka M, et al. Thoracoscopic surgery and conventional open thoracotomy in metastatic lung cancer. *Surg Endosc* 2001;15:849-53.
 21. Nakajima J, Murakawa T, Fukami T, et al. Is finger palpation at operation indispensable for pulmonary metastasectomy in colorectal cancer? *Ann Thorac Surg* 2007;84:1680-4.
 22. Kang MC, Kang CH, Lee HJ, et al. Accuracy of 16-channel multi-detector row chest computed tomography with thin sections in the detection of metastatic pulmonary nodules. *Eur J Cardiothorac Surg* 2008;33:473-9.
 23. Perentes JY, Krueger T, Lovis A, et al. Thoracoscopic resection of pulmonary metastasis: current practice and results. *Crit Rev Oncol Hematol* 2015;95:105-13.
 24. Cheang MY, Herle P, Pradhan N, et al. Video-assisted thoracoscopic surgery versus open thoracotomy for pulmonary metastasectomy: a systematic review. *ANZ J Surg* 2015;85:408-13.
 25. Eckardt J, Licht PB. Thoracoscopic versus open pulmonary metastasectomy: a prospective, sequentially controlled study. *Chest* 2012;142:1598-602.
 26. Burt BM, Kosinski AS, Shrager JB, et al. Thoracoscopic lobectomy is associated with acceptable morbidity and mortality in patients with predicted postoperative forced expiratory volume in 1 second or diffusing capacity for carbon monoxide less than 40% of normal. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2014;148:19-28, discussion 28-29.e1.
 27. Paul S, Altorki NK, Sheng S, et al. Thoracoscopic lobectomy is associated with lower morbidity than open lobectomy: a propensity-matched analysis from the STS database. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010;139:366-78.
 28. Kondo R, Hamanaka K, Kawakami S, et al. Benefits of video-assisted thoracic surgery for repeated pulmonary metastasectomy. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 2010;58:516-23.
 29. Abdelnour-Berchtold E, Perentes JY, Ris HB, et al. Survival and Local Recurrence After Video-Assisted Thoracoscopic Lung Metastasectomy. *World J Surg* 2016;40:373-9.
 30. Shan L, Hu J, Li M, et al. [Applications of video-assisted thoracic surgery for the diagnosis and treatment of patients with small pulmonary nodules]. *Zhongguo Fei Ai Za Zhi* 2013;16:369-72.
 31. Fujikawa R, Otsuki Y, Nakamura H, et al. Marking method for peripheral non-palpable pulmonary nodules using a mobile computed tomography scanner with a navigation system. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 2020;68:1220-3.
 32. Kastl S, Langwieler TE, Krupski-Berdien G, et al. Percutaneous localization of pulmonary nodules prior to thoracoscopic surgery by CT-guided hook-wire. *Anticancer Res* 2006;26:3123-6.
 33. Park CH, Im DJ, Lee SM, et al. LOGIS (LOcalization of Ground-glass-opacity and pulmonary lesions for mInimal Surgery) registry: Design and Rationale. *Contemp Clin Trials Commun* 2017;9:60-3.
 34. Molins L, Mauri E, Sanchez M, et al. [Locating pulmonary nodules with a computed axial tomography-guided harpoon prior to videothoracoscopic resection. Experience with 52 cases]. *Cir Esp* 2013;91:184-8.

35. Xu Y, Ma L, Sun H, et al. CT-guided microcoil localization for pulmonary nodules before VATS: a retrospective evaluation of risk factors for pleural marking failure. *Eur Radiol* 2020;30:5674-83.
36. Rodrigues JCL, Pierre AF, Hanneman K, et al. CT-guided Microcoil Pulmonary Nodule Localization prior to Video-assisted Thoracoscopic Surgery: Diagnostic Utility and Recurrence-Free Survival. *Radiology* 2019;291:214-22.
37. Sun S, Liu K, Gao X, et al. Application of Modified Tailed Microcoil in Preoperative Localization of Small Pulmonary Nodules: A Retrospective Study. *Thorac Cardiovasc Surg* 2020;68:533-9.
38. Zhang ZD, Wang HL, Liu XY, et al. Methylene Blue versus Coil-Based Computed Tomography-Guided Localization of Lung Nodules. *Thorac Cardiovasc Surg* 2020;68:540-4.
39. Jiang T, Lin M, Zhao M, et al. Preoperative Computed Tomography-Guided Localization for Pulmonary Nodules with Glue and Dye. *Thorac Cardiovasc Surg* 2020;68:525-32.
40. Magistrelli P, D'Ambra L, Berti S et al. Use of India ink during preoperative computed tomography localization of small peripheral undiagnosed pulmonary nodules for thoracoscopic resection. *World J Surg* 2009;33:1421-4.
41. Seol HY, Ahn HY, Chung HS, et al. Appropriate amounts proportions of lidocaine gel, indigo carmine and lipiodol mixture for preoperative marking in video-assisted thoracic surgery. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 2020;68:87-90.
42. Kim KS, Beck KS, Lee KY, et al. CT localization for a patient with a ground-glass opacity pulmonary nodule expecting thoracoscopy: a mixture of lipiodol and India ink. *J Thorac Dis* 2017;9:E349-53.
43. Kim Y, Rho J, Quan YH, et al. Simultaneous visualization of pulmonary nodules and intersegmental planes on fluorescent images in pulmonary segmentectomy. *Eur J Cardiothorac Surg* 2020;58:i77-i84.
44. Lee NK, Park CM, Kang CH, et al. CT-guided percutaneous transthoracic localization of pulmonary nodules prior to video-assisted thoracoscopic surgery using barium suspension. *Korean J Radiol* 2012;13:694-701.
45. Lee JW, Park CH, Lee SM, et al. Planting Seeds into the Lung: Image-Guided Percutaneous Localization to Guide Minimally Invasive Thoracic Surgery. *Korean J Radiol* 2019;20:1498-514.
46. Galetta D, Rampinelli C, Funicelli L, et al. Computed Tomography-Guided Percutaneous Radiotracer Localization and Resection of Indistinct/Small Pulmonary Lesions. *Ann Thorac Surg* 2019;108:852-8.
47. Dailey WA, Frey GT, McKinney JM, et al. Percutaneous Computed Tomography-Guided Radiotracer-Assisted Localization of Difficult Pulmonary Nodules in Uniportal Video-Assisted Thoracic Surgery. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2018;28:1451-7.
48. Starnes SL, Wolujewicz M, Guitron J, et al. Radiotracer localization of nonpalpable pulmonary nodules: A single-center experience. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2018;156:1986-92.
49. Manca G, Mazzarri S, Rubello D, et al. Radioguided Occult Lesion Localization: Technical Procedures and Clinical Applications. *Clin Nucl Med* 2017;42:e498-503.
50. Gill RR, Barlow J, Jaklitsch MT, et al. Image-guided video-assisted thoracoscopic resection (iVATS): Translation to clinical practice-real-world experience. *J Surg Oncol* 2020;121:1225-32.
51. Chao YK, Leow OQY, Wen CT, et al. Image-guided thoracoscopic lung resection using a dual-marker localization technique in a hybrid operating room. *Surg Endosc* 2019;33:3858-63.
52. Sato M. Precise sublobar lung resection for small pulmonary nodules: localization and beyond. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 2020;68:684-91.
53. Ueda K, Uemura Y, Sato M. Protocol for the VAL-MAP 2.0 trial: a multicentre, single-arm, phase III trial to evaluate the effectiveness of virtual-assisted lung mapping by bronchoscopic dye injection and microcoil implementation in patients with small pulmonary nodules in Japan. *BMJ Open* 2019;9:e028018.
54. Sato M, Kuwata T, Yamanashi K, et al. Safety and reproducibility of virtual-assisted lung mapping: a multicentre study in Japan. *Eur J Cardiothorac Surg* 2017;51:861-8.
55. Park CH, Han K, Hur J, et al. Comparative Effectiveness and Safety of Preoperative Lung Localization for Pulmonary Nodules: A Systematic Review and Meta-analysis. *Chest* 2017;151:316-28.
56. Yanagiya M, Kawahara T, Ueda K, et al. A meta-analysis of preoperative bronchoscopic marking for pulmonary nodules. *Eur J Cardiothorac Surg* 2020;58:40-50.
57. Call S, Rami-Porta R, Embun R, et al. Impact of inappropriate lymphadenectomy on lung metastasectomy for patients with metastatic colorectal cancer. *Surg Today* 2016;46:471-8.
58. Dominguez-Ventura A, Nichols FC 3rd. Lymphadenectomy in metastasectomy. *Thorac Surg Clin* 2006;16:139-43.
59. 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.
60. Hamaji M, Cassivi SD, Shen KR, et al. Is lymph node dissection required in pulmonary metastasectomy for colorectal adenocarcinoma? *Ann Thorac Surg* 2012;94:1796-800.
 61. Renaud S, Alifano M, Falcoz PE, et al. Does nodal status influence survival? Results of a 19-year systematic lymphadenectomy experience during lung metastasectomy of colorectal cancer. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2014;18:482-7.
 62. Seebacher G, Decker S, Fischer JR, et al. Unexpected lymph node disease in resections for pulmonary metastases. *Ann Thorac Surg* 2015;99:231-6.
 63. Vogelsang H, Haas S, Hierholzer C, et al. Factors influencing survival after resection of pulmonary metastases from colorectal cancer. *Br J Surg* 2004;91:1066-71.
 64. Shiono S, Ishii G, Nagai K, et al. Predictive factors for local recurrence of resected colorectal lung metastases. *Ann Thorac Surg* 2005;80:1040-5.
 65. Welter S, Theegarten D, Trarbach T, et al. Safety distance in the resection of colorectal lung metastases: a prospective evaluation of satellite tumor cells with immunohistochemistry. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011;141:1218-22.
 66. Nelson DB, Tayob N, Mitchell KG, et al. Surgical margins and risk of local recurrence after wedge resection of colorectal pulmonary metastases. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2019;157:1648-55.
 67. Davini F, Ricciardi S, Zirafa CC, et al. Lung metastasectomy after colorectal cancer: prognostic impact of resection margin on long term survival, a retrospective cohort study. *Int J Colorectal Dis* 2020;35:9-18.
 68. Lin BR, Chang TC, Lee YC, et al. Pulmonary resection for colorectal cancer metastases: duration between cancer onset and lung metastasis as an important prognostic factor. *Ann Surg Oncol* 2009;16:1026-32.
 69. Shiono S, Ishii G, Nagai K, et al. Histopathologic prognostic factors in resected colorectal lung metastases. *Ann Thorac Surg* 2005;79:278-82; discussion 283.
 70. Iida T, Nomori H, Shiba M, et al. Prognostic factors after pulmonary metastasectomy for colorectal cancer and rationale for determining surgical indications: a retrospective analysis. *Ann Surg* 2013;257:1059-64.
 71. Hernández J, Molins L, Fibla JJ, et al. Role of major resection in pulmonary metastasectomy for colorectal cancer in the Spanish prospective multicenter study (GECMP-CCR). *Ann Oncol* 2016;27:850-5.
 72. Treasure T, Fallowfield L, Lees B, et al. Pulmonary metastasectomy in colorectal cancer: the PulMiCC trial. *Thorax* 2012;67:185-7.
 73. Treasure T, Farewell V, Macbeth F, et al. Pulmonary Metastasectomy versus Continued Active Monitoring in Colorectal Cancer (PulMiCC): a multicentre randomised clinical trial. *Trials* 2019;20:718.
 74. Gonzalez M, Zellweger M, Nardini M, et al. Precision surgery in lung metastasectomy. *Future Oncol* 2020;16:7-13.

doi: 10.21037/vats-2020-lm-07

Cite this article as: Hernández J, Fibla JJ, Molins L. Video-assisted thoracoscopic surgery in lung metastasectomy—what is new in lung metastasectomy: an over-view. *Video-assist Thorac Surg* 2020;5:40.

5. **DISCUSION**

5.1. INDICACIONES DE METASTASECTOMIA PULMONAR

Los criterios clásicos para la selección de pacientes candidatos a metastasectomía pulmonar fueron establecidos en 1947 [54], y a pesar del tiempo transcurrido desde entonces siguen vigentes hoy en día, si bien cabe destacar algunas modificaciones realizadas en 2005 por Kondo et al. [132]:

1. Nódulos pulmonares compatibles con M1
2. No contraindicaciones médicas, correcta reserva funcional respiratoria
3. El tumor primario está controlado o es controlable
4. Evidencia preoperatoria radiológica de que todas las M1 pueden ser reseçadas
5. Ausencia de mejores opciones terapéuticas
6. Ausencia de enfermedad extratorácica (como excepción en el CCR la presencia de M1 hepáticas y pulmonares que cumplan los criterios anteriores)

Figura 21. Criterios de resección completa en metastasectomía pulmonar. Kondo H, Okumura T, Ohde Y, Nakagawa K. Surgical treatment for metastatic malignancies. Pulmonary metastasis: indications and outcomes. Int J Clin Oncol. 2005;10(2):81-5.

1. Cirugía diagnóstica
2. Descartar enfermedad residual tras tratamiento quimioterápico
3. Obtención de muestra de tejido para determinación Inmunohistoquímica o marcadores tumorales
4. Disminución de masa tumoral (“debulky”)
5. Metástasis sintomáticas (hemoptisis, neumotórax...)

Figura 22. Criterios de resección parcial o completa en metastasectomía pulmonar: otras indicaciones. Kondo H, Okumura T, Ohde Y, Nakagawa K. Surgical treatment for metastatic malignancies. Pulmonary metastasis: indications and outcomes. Int J Clin Oncol. 2005;10(2):81-5.

En la literatura científica podemos encontrar más de 500 artículos publicados sobre el tratamiento quirúrgico de las M1 pulmonares, sin embargo, la evidencia científica publicada se basa, en su mayor parte, en series de casos sin un excesivo tamaño de las cohortes (< 80 pacientes en su mayoría), con pacientes muy heterogéneos en cuanto a las características clínicas y del tumor primario. Los datos suelen estar recogidos de forma retrospectiva y en un periodo de tiempo más o menos prolongado (> 10 años). Estos estudios retrospectivos no randomizados incluyen pacientes altamente seleccionados para recibir una metastasectomía pulmonar, excluyendo a aquellos que no se les ofrece el posible beneficio de la misma, que podrían ser comparados como casos control. Por esta razón existe la duda de si el beneficio de la metastasectomía es debida al efecto de la propia cirugía o a la selección realizada sobre los pacientes que serán intervenidos [48].

El papel de la metastasectomía pulmonar ha sido criticado desde sus orígenes. A principios de la década de los 90, los defensores de la metastasectomía eran calificados de cirujanos agresivos en conferencias internacionales. Los opositores a la metastasectomía consideraban que tales planes de tratamiento eran parte de un concepto de cuidados paliativos y que no se podía esperar que los pacientes se sometieran a tales operaciones [133].

Entonces, ¿qué significa la medicina paliativa? La Organización Mundial de la Salud la define: “enfoque que mejora la calidad de vida de pacientes y familias que se enfrentan a los problemas asociados con enfermedades amenazantes para la vida, a través de la prevención y alivio del sufrimiento por medio de la identificación temprana e impecable evaluación y tratamiento del dolor y otros problemas, físicos, psicológicos y espirituales”. Ha quedado patente que en la mayoría de las ocasiones, la metastasectomía pulmonar se realiza con una intención curativa o por otras razones no paliativas [132].

En la actualidad, vuelven a surgir nuevos puntos de crítica. Los críticos justifican su escepticismo ante la preocupación por la selección de pacientes y los métodos de recolección de datos. Se critican los análisis retrospectivos sin grupos de control. De hecho, las voces críticas exigen estudios prospectivos con grupos de control. Consideran que los pacientes que fueron seleccionados para una metastasectomía también habrían tenido una probabilidad igualmente alta de SG a través de la selección natural [134].

El ensayo Pulmonary Metastasectomy in Colorectal Cancer (PulMiCC), impulsado por Treasure et al., fue creado con esta intención. Desde el año 2010, los equipos multidisciplinarios de 13 hospitales iniciaron el reclutamiento de pacientes con CCR y M1 pulmonares potencialmente resecables en un ensayo clínico controlado, aleatorio y multicéntrico con dos brazos, comparando la monitorización activa con o sin metastasectomía. Cada equipo local decidía sobre los tratamientos locales o sistémicos y el análisis fue por intención de tratar [135, 136].

Lamentablemente debido a un reclutamiento deficiente, y que empeoraba conforme pasaba el tiempo, se decidió detener el estudio. El pequeño número de participantes total en el ensayo (65 pacientes) impide una respuesta concluyente a la pregunta formulada. La SG estimada en este estudio fue del 38% para los pacientes sometidos a metastasectomía y del 29% comparados con el grupo control. Estas diferencias no eran significativas a consecuencia del bajo valor n de la muestra. Después de muchos años de espera, la esperanza e ilusión puesta en los resultados obtenidos con el estudio PulMiCC no han sido capaces de arrojar luz a la tan ansiada pregunta lanzada del beneficio o no real de la metastasectomía pulmonar en el CCRm [135].

La QMT por si sola no es fiable para controlar las M1 pulmonares en todos los casos, por eso, parece ser que la mejor manera de mejorar los resultados del tratamiento es ofrecer la resección pulmonar en pacientes que es más probable que se beneficien de esta cirugía. El hecho de que no haya pruebas suficientes que apoyen la metastasectomía pulmonar en pacientes con CCRm en la población total no significa necesariamente que deba negarse la oportunidad de la cirugía para pacientes seleccionados. Cómo explican Schirren et al. en un artículo publicado en 2017: “No es efectivo probar un salto en paracaídas con y sin paracaídas. El paracaídas debe mejorarse y hacerse más seguro”. Al igual que ocurre con el paracaídas en un salto al vacío, la cirugía juega un papel fundamental sobre las M1 pulmonares en el tratamiento conjunto del CCRm [133].

No existe discusión en el potencial beneficio quirúrgico en el caso de un paciente con CCRm y una lesión pulmonar única sospechosa de M1, que crece lentamente y que ha sido detectada después de un largo ILE desde el tumor primario. Sin embargo, no parece razonable recomendar una metastasectomía con intención curativa en otro paciente que presente numerosas lesiones M1 sospechosas, bipulmonares, difusas y extratorácicas, con un ILE tras la

resección de su tumor primario. Entre estos dos casos extremos encontramos infinidad de combinaciones posibles, con características favorables y desfavorables, dónde la indicación de metastasectomía pulmonar resulta incierta y que dificultan mucho la decisión sobre la terapia más correcta a adoptar. Entre estos casos se incluyen lesiones recurrentes tras metastasectomía, M1 pulmonares bilaterales o la existencia de M1 hepáticas y pulmonares sincrónicas.

La estrategia de tratamiento óptima para pacientes con CCRm debe ser discutida por un equipo multidisciplinario de expertos, para seleccionar el manejo más adecuado e integrar el tratamiento sistémico y otras opciones como el rescate quirúrgico y técnicas ablativas en función de las características del tumor, el paciente y la ubicación de la enfermedad metastásica [137].

En los últimos años, la resección de las M1 pulmonares de neoplasias primarias extrapulmonares se ha convertido en una parte esencial de la actividad de los Servicios de Cirugía Torácica, situándose en muchos casos cómo la segunda causa más frecuente de resección pulmonar por detrás, únicamente, del Carcinoma Broncopulmonar [138]. Este aumento en la realización de la metastasectomía pulmonares ha normalizado esta práctica como habitual, a pesar del papel controvertido de la cirugía con intención curativa en de la cirugía de M1 en pacientes con una enfermedad sistémica [139].

Un estudio reciente, publicado en 2020 por Nemeth et al. pone de manifiesto el cambio existente en el manejo de las M1 pulmonares quirúrgicas. El estudio analizaba los últimos 12 años comparándolo en periodos de 5 años. Así, el primer grupo (2006-2010) lo comprendían 55 pacientes y el segundo grupo (2014-2018) 115 pacientes. No existían diferencias en cuánto a la proporción de los tipos de tumores primarios y la mediana de SG a los 5 años, siendo del 41% para ambos grupos. La proporción de pacientes que requirieron una metastasectomía pulmonar aumentó más del doble en el segundo periodo, así como la proporción de metastasectomía realizada mediante abordaje VATS aumentó significativamente (5,3% vs 64,9%) [140].

Expondremos detalladamente, como los resultados de nuestro trabajo concuerdan con las publicaciones más recientes que comparan los abordajes mediante toracotomía y VATS, objetivando una equivalencia oncológica entre ambos. Sin embargo, hemos encontrado unos resultados menos esperados, a

priori, respecto a la alta fiabilidad radiológica (un 90%) entre el número de M1 pulmonares confirmadas histológicamente y el número de nódulos pulmonares sospechosos informados en la TC preoperatoria, expresado mediante el cociente M1/CT. Por último y quizás el resultado más sorprendente por inesperado, es el papel que desencadena el tipo de resección pulmonar empleada, objetivando un incremento de las supervivencias (SEE y SLE) cuando se ha realizado una resección pulmonar, en comparación con la resección pulmonar menor.

5.2. CONCORDANCIA RADIOLOGICA Y ABORDAJE QUIRÚRGICO

Desde la publicación del Registro Internacional de Metástasis Pulmonares quedó establecida que la resección completa era el principal factor pronóstico según el cual la SG a 5 años en pacientes con resección completa fue del 36% frente al 13% de los pacientes con resección incompleta [63]. Bajo el objetivo de conseguir una resección completa de todas las lesiones pulmonares, evidentes o no en el preoperatorio, se ha propiciado la existencia de una gran controversia en cuanto a la elección del tipo de abordaje quirúrgico adecuado en la cirugía de M1 pulmonares.

Hablar de realizar una “resección completa metastásica” en una enfermedad diseminada, sobre la que se espera una recurrencia intratorácica cercana a la mitad de los pacientes (25-43%), es cuánto menos una afirmación ambiciosa [98]. El objetivo de conseguir una resección completa se basa en la creencia de resecar todas las lesiones sospechosas de malignidad evidentes en el estudio preoperatorio. Dicho de otra manera, las lesiones pulmonares sospechosas de malignidad descubiertas mediante el estudio de imagen, en el mejor de los casos evidentes en el estudio mediante un TC helicoidal de cortes finos e interpretado por un radiólogo especialista en tórax.

Actualmente, se considera que la TC helicoidal preoperatoria con un estudio de reconstrucción con cortes finos (de 3 a 5 mm), perderá un 25% de M1 pulmonares no diagnosticadas y que podrían ser descubiertas y reseçadas tras una completa exploración mediante palpación pulmonar bimanual. Este concepto es fundamental para entender la gran controversia, existente desde los años 90, respecto a la vía de abordaje ideal para conseguir la resección

completa de todas las M1 pulmonares y realizar una cirugía radical. En este punto nos encontramos con seguidores de un abordaje quirúrgico abierto (toracotomía, esternotomía media y esternotomía transversa (Clamshell) y con los defensores de un abordaje videotoracoscópico (VATS y sus modificaciones).

¿POR QUE UN ABORDAJE ABIERTO?

El principal argumento esgrimido por los defensores del abordaje abierto es la discrepancia entre el número de lesiones halladas en las pruebas preoperatorias radiológicas y las M1 pulmonares finales resecaadas. Teóricamente, con un abordaje abierto que permita la completa palpación pulmonar podremos localizar ese porcentaje de M1 pulmonares ocultas. En los últimos trabajos publicados, la tasa de discrepancias entre la TC helicoidal de última generación (cortes de 3 a 5 mm) y los hallazgos patológicos después de un abordaje quirúrgico abierto, oscilan entre un 15 y 25% de los pacientes [107, 108, 141]. Este porcentaje seguiría justificando, a priori, un abordaje quirúrgico que permitiera una adecuada palpación bimanual del pulmón. Los factores clínicos e histológicos relacionados con una mayor o menor tasa de discrepancias entre la TC y los hallazgos patológicos finales han sido diversos. Los más frecuentemente mencionados han sido el número de lesiones sospechosas en la TC preoperatoria, la bilateralidad o no de las lesiones, el ILE, el tiempo de duplicación tumoral y determinados tipos histológicos de tumor primario como los sarcomas de partes blandas y osteosarcomas [108].

Ya en el año 1983, Johnston et al. publicaron uno de los primeros trabajos donde reflejaban su experiencia en el abordaje mediante esternotomía para la realización de metastasectomía pulmonar sobre una serie de 46 pacientes. En 40 de esos pacientes el origen primario era un sarcoma de partes blandas. Con un total de 53 esternotomías medias realizadas encontraron un total de 53% más de nódulos pulmonares que los esperados en la TC, en un 61% de los pacientes con enfermedad que se creía unilateral en el estudio preoperatoria resultó ser enfermedad bilateral [142].

En la misma línea, se publicó otro trabajo en 1986 donde Roth et al., realizaron 78 abordajes mediante esternotomía en pacientes con sarcomas de partes blandas, resecaándose una media de 9,5 nódulos pulmonares por paciente. El 38% de los pacientes con enfermedad unilateral en el estudio

preoperatorio (TC o tomografía lineal) presentaron enfermedad bilateral tras la exploración mediante esternotomía [143].

Este tipo de resultados parecían confirmar la necesidad imperiosa de palpar todo el pulmón, preferiblemente de forma bilateral, por el alto porcentaje de pérdida de lesiones malignas. Estos resultados pueden parecer sorprendentes, pero son esperables en una enfermedad como el sarcoma metastásico, siendo el tumor metastásico con una de las mayores discrepancias radiólogo-patológicas demostradas [144].

En 1995 otro estudio publicado por Rush et al., concluía la necesidad de realizar un abordaje abierto para realizar una resección pulmonar completa, ya fuera mediante toracotomía, esternotomía o “clamshell” [145].

Uno de los estudios decisivos que relegaba el abordaje videotoracoscópico a un papel meramente diagnóstico fue el publicado por McCormack un año después, en 1996. Los pacientes candidatos a metastasectomía pulmonar presentaban 1 ó 2 lesiones unilaterales sospechosas en el TC helicoidal, accesibles mediante un abordaje videotoracoscópico, siendo el origen del tumor primario heterogéneo. En un primer momento, los pacientes eran operados mediante un abordaje videotoracoscópico, resecaando todas las lesiones pulmonares que fueran descubiertas mediante dicha exploración. Posteriormente y durante el mismo acto quirúrgico, se procedía a la realización de una toracotomía estándar para una exploración pulmonar manual. El estudio estaba diseñado para un reclutamiento de 50 pacientes, sin embargo, se suspendió tras la inclusión de 18 pacientes ya que en el 56% (10/18) de los procedimientos se descubrieron M1 pulmonares no detectadas mediante la exploración videotoracoscópica [62].

Existe otro estudio con un diseño similar, publicado por Mutsaerts et al. en 2001. Incluyeron 28 pacientes con ≥ 3 M1 periféricas y con un diámetro < 3 cm, según el estudio preoperatorio con TC. En el 70% de los pacientes (12/17) se había realizado una resección videotoracoscópica completa, aumentando el porcentaje hasta casi un 92% (11/12) en los pacientes con una única lesión preoperatoria. Sin embargo, en el subgrupo de pacientes con > 1 lesión tan sólo un 20% de los pacientes no presentaba M1 adicionales descubiertas en el abordaje abierto [146].

En 2009, Cerfolio et al. realizaron un estudio con 57 pacientes afectados de diversos tumores primarios, candidatos a metastasectomía por presentar lesiones pulmonares descubiertas en el TC helicoidal y PET-TC preoperatorio, las consideraron lesiones pulmonares “aptas para un abordaje VATS”. Todos los pacientes fueron sometidos a una toracotomía abierta. El 37% de los pacientes presentaban nódulos adicionales descubiertos mediante palpación pulmonar, aunque sólo en el 18% de los pacientes correspondían a nódulos malignos. El tumor primario más frecuente fue el CCRm, sin embargo, los nódulos malignos se encontraron con mayor frecuencia en pacientes con leiomiomasarcoma y osteosarcoma [108].

El mismo autor publicó en 2011 un estudio similar, aumentando la muestra de pacientes hasta 156. En sus conclusiones destacaba que la metastasectomía por toracotomía permite la palpación bimanual de todo el pulmón, descubre M1 pulmonares malignas en 1 de cada 5 pacientes con al menos una lesión pulmonar metastásica sospechosa por imagen. Sin embargo, puntualizaban el hecho de desconocer la importancia pronóstica de estos nódulos malignos resecaados no esperados, así como la morbilidad adicional derivada de la resección de nódulos benignos [109].

Eckardt et al. publicaron en 2012 otro estudio con un planteamiento similar. 37 pacientes con diversos tumores primarios sometidos a cirugía VATS seguida de toracotomía y palpación pulmonar. Encontraron 29 nódulos adicionales, de los cuales 6 eran M1, 1 cáncer de pulmón y 19 nódulos benignos. Sus conclusiones fueron que un porcentaje importante de nódulos hubieran sido pasados por alto mediante un abordaje VATS [147].

Como hemos podido comprobar, numerosos estudios reflejan que la palpación pulmonar aumenta el número de nódulos pulmonares. Sin embargo, ninguno de estos trabajos estudiaba la influencia pronóstica derivada de este hallazgo y de la posibilidad de no resecaar nódulos metastásicos ocultos.

¿POR QUÉ UN ABORDAJE VIDEOTORACOSCOPICO?

El renacimiento de la toracoscopia en la década de 1990 llevó a su utilización en casi todas las áreas de la cirugía torácica, tanto con fines diagnósticos como terapéuticos. Debido a su naturaleza mínimamente invasiva

y con las ventajas que eso supone para el paciente, la videotoracoscopia ha sido aceptada como el método de elección para muchos procedimientos quirúrgicos torácicos, como la biopsia pleural y la simpatectomía, así como para el tratamiento quirúrgico del Carcinoma Broncopulmonar, más recientemente. Sin embargo, existen áreas de gran controversia en las que la utilidad de la videotoracoscopia continúa siendo muy debatida y una de ellas es la resección de las M1 pulmonares con intención curativa [124].

Es de extrañar como los defensores de un abordaje abierto, con los argumentos expuestos, no consideran necesaria la realización de un abordaje quirúrgico bilateral sistemático en los pacientes con afectación metastásica unilateral, a pesar de poder incurrir en la realización de una resección oncológica incompleta por no explorar el tórax de forma bilateral. Dejando sin resecar las posibles M1 pulmonares bilaterales existentes que hayan podido pasar desapercibidas en el estudio preoperatorio, que hemos podido comprobar que sucede en un porcentaje no desdeñable de ocasiones en el pulmón ipsilateral.

Un estudio publicado en 2002 por Younes et al. evaluó la necesidad de realizar una toracotomía bilateral en pacientes diagnosticados de M1 pulmonares unilaterales con origen en diferentes tumores primarios. De 267 pacientes totales, 179 con nódulos unilaterales y 88 bilaterales, se realizó una toracotomía ipsilateral en todos los pacientes con enfermedad unilateral y una toracotomía bilateral en aquellos con enfermedad bilateral. Registraron la SLE contralateral (M1 metacrónicas) a los 6 meses, 12 meses y 5 años y se compararon los dos grupos de pacientes con M1 bilaterales confirmadas (sincrónicas o metacrónicas). Sorprendentemente no hubo diferencias significativas en la SG entre los pacientes con recurrencia en el pulmón contralateral con los pacientes con M1 bilaterales al ingreso. Los autores concluyeron que la exploración bilateral de las M1 pulmonares unilaterales no estaba justificada, ya que la mayoría de los pacientes solo presentarán enfermedad unilateral y no parecía afectar al resultado retrasar la toracotomía contralateral hasta que la enfermedad fuera detectada radiológicamente [148].

El estudio de Roth et al., previamente comentado, incluía una segunda fase de estudio. En esta fase posterior se compararon retrospectivamente los resultados de la metastasectomía pulmonar, 46 pacientes intervenidos mediante esternotomía con otros 49 bajo toracotomía unilateral. La SG entre ambos grupos no fue diferente significativamente, por tanto, el tipo de abordaje utilizado no afectó a la SG tras la metastasectomía [143].

La esternotomía media daba como resultado la detección de M1 bilaterales insospechadas y la evitación de un segundo procedimiento quirúrgico, pero no aumentaba la SG del paciente. Este hecho, reforzaba la idea de los cirujanos defensores del abordaje videotoracoscópico de que el pronóstico a largo plazo no quedaba comprometido por la necesidad de realizar la resección de nuevas metástasis en un segundo o sucesivo tiempo quirúrgico.

Di Giacomo et al. en 1999 fueron los primeros autores en proponer una resección toracoscópica para M1 pulmonares periféricas únicas en CCR con intención potencialmente curativa. Parecía una cirugía efectiva y justificada, ya que el resultado final de este grupo de pacientes, altamente seleccionado, no parecía ser diferente del obtenido después de un abordaje más invasivo [149].

Se han diseñado diferentes abordajes quirúrgicos, combinados y semi-invasivos, para aumentar la localización quirúrgica de las M1 que pueden pasar desapercibidas mediante un abordaje puramente videotoracoscópico. Con el objetivo de minimizar una palpación pulmonar subópima, pero manteniendo un abordaje mínimamente invasivo. De esta forma se ideó el abordaje videotoracoscópico asociado a una exploración subxifoidea, permitía una exploración pulmonar bilateral y con ello minimizar la pérdida de M1 adicionales. Ambroggi et al. publicaron un estudio basándose en esta técnica. Con esta técnica lograron realizar una exploración bipulmonar en 18 de 22 pacientes. Objetivaron M1 ocultas en el 31,8% y se confirmó que cinco pacientes (5/13) con M1 unilaterales en la TC preoperatoria eran unilaterales, mientras que 4 (4/13) resultaron ser bilaterales [150].

Un año después se publicó otro estudio sobre el abordaje videotoracoscópico transxifoideo, Mineo y et al. mostraron los datos sobre 45 pacientes intervenidos mediante este abordaje con sospecha de metástasis pulmonares de diversos orígenes. En 23 de los pacientes se pudo completar una exploración bipulmonar y en 5 de estos pacientes (22%) se descubrió enfermedad contralateral cuando el TC preoperatorio sólo demostraba afectación unilateral [151].

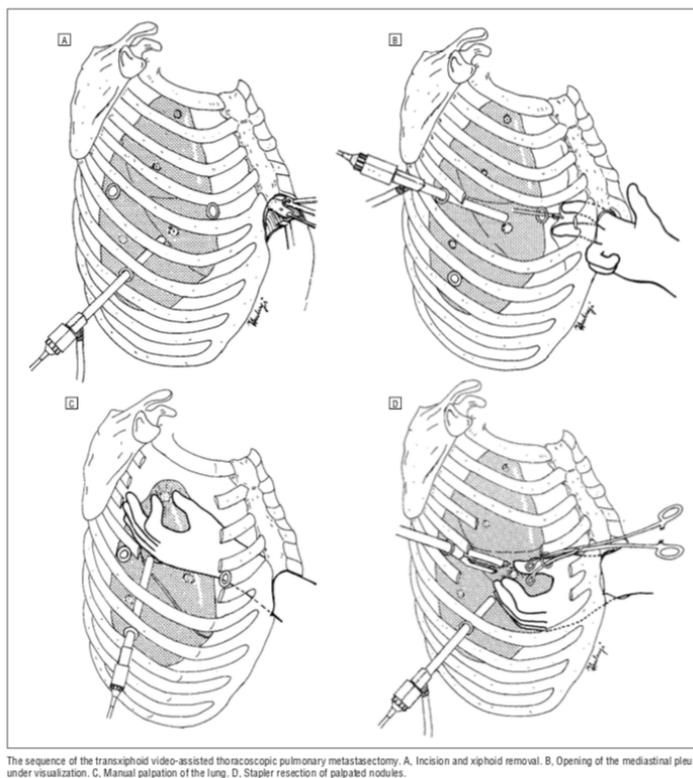


Figura 23. Abordaje subxifoideo. Ambrogi V, Paci M, Pompeo E, Mineo TC. Transxiphoid video-assisted pulmonary metastasectomy: relevance of helical computed tomography occult lesions. *Ann Thorac Surg.* 2000;70(6):1847-52.

Con la misma finalidad de poder realizar una exploración videotoracoscópica asistida con la mano, se desarrolló la técnica denominada Hand-assisted thoracoscopic surgery (HANT) con un abordaje a través de un acceso triangular esternocostal. Publicado por Long et al. en 2011, realizaron un total de 51 metastasectomías bilaterales. Reportaron un 50% de enfermedad bilateral en pacientes que preoperatoriamente estaban diagnosticados de enfermedad unilateral [152].

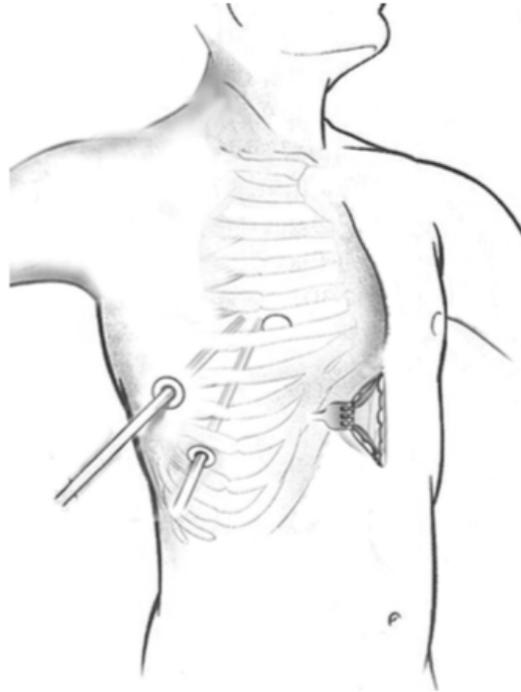


Fig 4. Schematic diagram of surgical procedures. (Open the anterior aponeurosis of the rectus abdominis, separate the rectus abdominis bluntly, preserve all the rectus muscles. Fingers passed behind the sternum, staying in the extraperitoneal plane deep to the posterior sheath. Find the sternocostal triangle. Do not enter the abdominal cavity without excision of the xiphoid).

Figura 24. Abordaje HANT. Long H, Zheng Y, Situ D, Ma G, Lin Z, Wang J. Hand-assisted thoracoscopic surgery for bilateral lung metastasectomy through sternocostal triangle access. *Ann Thorac Surg.* 2011;91(3):852-8.

El desarrollo constante de la tecnología de la TC multidetector ha hecho posible la detección de nódulos pulmonares de un menor tamaño cada vez, siendo posible la reconstrucción de imágenes de TC con un grosor de 1 mm. En teoría, esta tecnología es capaz de detectar nódulos cada vez más pequeños, de hasta 1 mm de tamaño.

Kang et al. en el año 2008 demostraron la precisión del TC multidetector, con reconstrucciones de 1mm, en comparación con la histología definitiva. La sensibilidad del estudio fue del 97% por nódulo y del 96% por paciente en el grupo no osteosarcoma, 67/69 M1 encontradas mediante palpación manual y que fueron detectados por el TC preoperatoriamente con un valor predictivo negativo del 96%. Solo se detectaron dos nódulos adicionales en un paciente cuyo tumor primario era un carcinoma renal. Por el contrario, para el grupo de pacientes de tumores sarcomatosos la sensibilidad sólo fue de un 34% con un valor predictivo negativo del 38% [144].

A pesar de los múltiples trabajos que concluyen que las técnicas de imagen no son lo suficientemente sensibles, con la consiguiente pérdida de nódulos que pasen desapercibidos, son cada vez más los cirujanos partidarios de algún tipo de abordaje mínimamente invasivo. Una encuesta publicada en 2008 por Internullo así lo demuestra. Esta encuesta estaba dirigida a los miembros de la European Society of Thoracic Surgeons (ESTS) respecto al enfoque clínico de la metastasectomía pulmonar. Se recibieron un 29,6% de respuestas de los miembros de la Sociedad (146/494).

Para la mayoría de los encuestados (68%), la metastasectomía pulmonar representaba una proporción menor (0-10%) de su volumen clínico. Aproximadamente el 90% de los encuestados siempre o habitualmente revisaban sus casos de metastasectomía pulmonar en una reunión multidisciplinaria. La TC helicoidal fue la técnica de imagen preoperatoria más utilizada (74%) para la detección de M1, mientras que la PET se utilizaba adicionalmente en menos del 50%. La mayoría de los encuestados consideraban el tumor primario irresecable y una previsión de metastasectomía incompleta como contraindicaciones absolutas para la metastasectomía pulmonar (92% y 74%, respectivamente). La resección realizada con mayor frecuencia fue la cuña pulmonar (92%). El 65% consideraba necesaria la palpación del pulmón, mientras que el 40% utilizaba un abordaje toracoscópico con intención terapéutica. Aunque el 65% consideraba que los ganglios patológicamente positivos son una contraindicación para la metastasectomía, un número similar rara vez o nunca realizaban una mediastinoscopia antes de la metastasectomía. En el momento de la metastasectomía, el 55% realizaba un muestreo de ganglios linfáticos mediastínicos mientras que el 33% no realizaba ningún tipo de disección ganglionar [153].

Un artículo publicado en el año 2020 por Van Dorp tenía como objetivo definir la práctica actual para el tratamiento quirúrgico de M1 pulmonares en los Países Bajos mediante el uso de datos de la Auditoría Holandesa de Cáncer de Pulmón para Cirugía (DLCA-S) entre 2012 y 2017. Se incluyó para el análisis un total de 2.090 pacientes, distribuidos en 45 hospitales holandeses, siendo el CCR el tumor primario más común (52,0%). La resección pulmonar fue realizada de forma mínimamente invasiva en el 74,1% de las ocasiones [154].

Los resultados que obtuvimos en el GECMP-CCR-SEPAR mostraron un manejo más conservador de lo que podríamos esperar a priori. Sólo en un 17% de los casos se adoptó por la realización de un abordaje videotoracoscópico. En 11 de los Servicios participantes no se realizó ningún abordaje VATS, lo que

supone un 34,4% de los participantes. Este dato es llamativo por el pequeño número de cirujanos que optaron por este tipo de intervención. Es cierto que han pasado 12 años desde la recopilación de los datos y que, si fueran recogidos en la actualidad, cabe suponer que ese porcentaje aumentaría de forma considerable [120].

Es importante definir el concepto de resección incompleta, lo podemos definir cómo la imposibilidad de conseguir extirpar toda la enfermedad clínicamente evidente detectada por las pruebas de imagen durante el procedimiento quirúrgico. Este concepto es el referido por el Registro Internacional de Metástasis de 1997, reconocido por la inmensa mayoría de la comunidad científica y definido como el factor pronóstico más importante tras metastasectomía pulmonar [63].

Existe otra definición, con un significado diferente, donde la resección incompleta significaría la persistencia de enfermedad residual oculta después de un tratamiento quirúrgico con intención radical, cuyo impacto en el pronóstico aún no ha podido ser demostrada. Es decir, la definición de resección incompleta no equivale a una enfermedad radiológicamente indetectable que podría persistir después de un abordaje VATS.

Podemos explicar la persistencia de enfermedad residual oculta según la teoría del Iceberg. Con esta teoría podemos comprobar el desconocimiento sobre el número de M1 pulmonares ocultas. Según los defensores del abordaje abierto: en la superficie tendríamos las M1 accesibles tanto para cirugía abierta como para VATS, luego nos encontraríamos un porcentaje elevado de M1 ocultas accesibles a la palpación manual mediante toracotomía (que pasarían desapercibidas mediante VATS) y un pequeño porcentaje de M1 ocultas restantes no accesibles bajo ningún abordaje quirúrgico. Sin embargo, la realidad podría ser diferente: en la superficie tendríamos las M1 accesibles tanto para cirugía abierta como para VATS, luego nos encontraríamos un mínimo porcentaje de M1 ocultas accesibles sólo mediante la palpación pulmonar por toracotomía y todavía podría quedar un elevado porcentaje de M1 ocultas no accesibles bajo ningún abordaje quirúrgico.

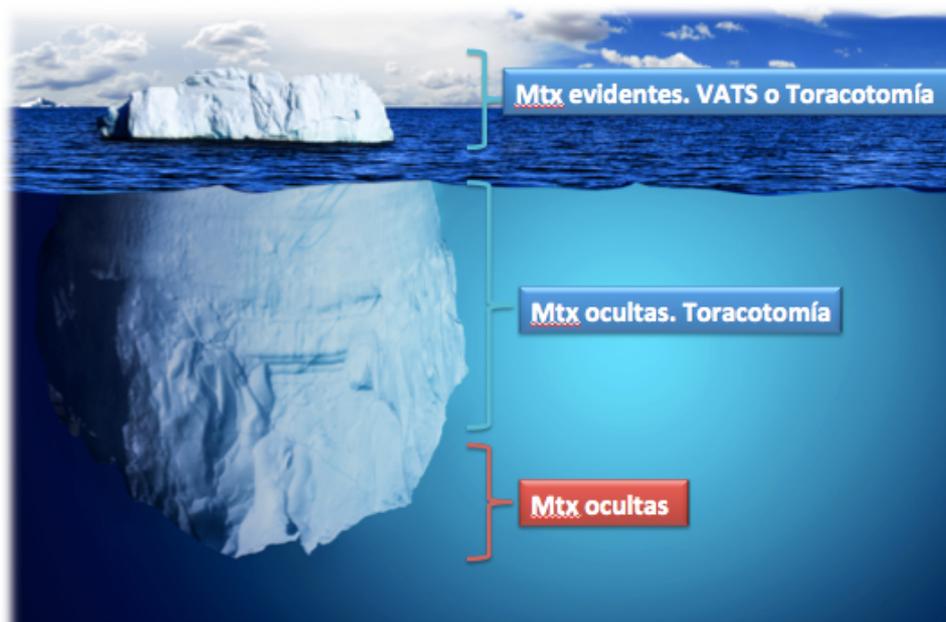


Figura 25. Teoría del Iceberg para explicar la persistencia de enfermedad residual oculta según los defensores del abordaje abierto: mínimo porcentaje de M1 pulmonares ocultas residual tras una completa exploración pulmonar mediante palpación manual (Imagen cedida por el Dr. Raúl Embún).



Figura 26. Teoría del Iceberg para explicar la persistencia de enfermedad residual oculta según los defensores de la VATS: podría quedar un elevado porcentaje de M1 ocultas no resecables mediante ningún abordaje quirúrgico (Imagen cedida por el Dr. Raúl Embún).

La gran pregunta que surge es: ¿qué número de M1 no accesibles mediante los medios actuales realmente permanecen ocultas? Y aún más importante, ¿cuál es la implicación pronóstica de estas M1 ocultas? todavía no tenemos respuesta a estas preguntas clave.

Dada la naturaleza sistémica de la metástasis y a pesar de una palpación manual completa exhaustiva, nos encontramos con una tasa de recurrencia próxima al 50%. Por lo tanto, algunos autores propusieron que se podrían lograr resultados similares si solo se resecaran las lesiones pulmonares visibles radiológicamente. Esta hipótesis se basa en la idea de que los pacientes que se beneficiarán de la metastasectomía son los que tienen enfermedad oligometastásica. También señalan que la resección completa de todos los nódulos metastásicos palpables mediante cirugía abierta no es una resección biológica completa de los depósitos metastásicos [155].

De acuerdo con nuestros resultados, entre los pacientes sometidos a un abordaje VATS o toracotomía convencional no encontramos diferencias en la supervivencia específica por enfermedad media (SEE) (47,1 vs 55,8 meses), ni en la SLE media (28,7 vs 28,1 meses). El porcentaje de pacientes con recurrencia pulmonar y enfermedad metastásica fue similar en ambos grupos (recurrencia pulmonar 32,7% vs 34,2%; enfermedad metastásica 71,4% frente a 67,5%).

Esta hipótesis es apoyada por numerosos estudios que objetivaron una supervivencia comparable entre la metastasectomía VATS y abierta. Estos resultados concuerdan con la mayoría de los estudios que comparan las implicaciones pronósticas del abordaje quirúrgico en metastasectomía pulmonar por M1 de CCRm [124, 156-174].

Gossot et al. publicaron en 2009 uno de los primeros estudios pronósticos que comparaban el tipo de abordaje quirúrgico empleado, cabe reseñar que lo hicieron sólo con tumores de origen sarcomatoso. En base a sus resultados, los autores concluyeron que la videotoracoscopia podría ser una opción, incluso en casos seleccionados de tumores de origen sarcomatoso, territorio éste clásicamente vetado a la cirugía endoscópica [174].

Cheang et al. en 2015, publicaron una revisión sistemática comparando la SG y la SLE para metastasectomía pulmonar comparando la toracotomía y la VATS. De un total de 1960 estudios, 32 artículos presentaban datos extraíbles sobre SG y SLE, pero en sólo 8 estudios existían datos completos y fueron utilizados. A partir de los artículos incluidos, encontraron que el grupo VATS tenía probabilidades ligeramente más altas de SG y de SLE a 1, 3 y 5 años [173].

Meng et al. publicaron otra revisión al año siguiente. Estudiaron las tasas de SG y SLE en metastasectomía realizada en pacientes con M1 de CCR en términos de razones de riesgo entre ambos abordajes. El metaanálisis constó de 8 estudios incluyendo 337 pacientes en el grupo VATS y 485 en el grupo de toracotomía. La tasa de SG en el grupo VATS fue estadísticamente significativamente mayor que en el grupo de toracotomía abierta. No se encontraron diferencias en la tasa de SLE entre los dos grupos. El análisis de subgrupos no mostró diferencias entre los dos grupos en la SG o la tasa de SLE [158].

También en 2016, Maeda et al. identificaron dos factores pronósticos independientes desfavorables para la SEE en pacientes que se sometieron a VATS por M1 pulmonares de CCR: un nivel alto de CEA antes de la metastasectomía y un mayor número de M1 pulmonares. Estos factores pueden utilizar para identificar subgrupos de mayor y menor riesgo, lo que podría ayudar a seleccionar a los pacientes que se beneficiarían más de la metastasectomía pulmonar VATS [172].

Murakawa et al. publicaron en 2017 un estudio retrospectivo multiinstitucional que incluyó a 1047 pacientes que se sometieron a una metastasectomía pulmonar por CCR entre 1999 y 2014. Se compararon los factores pronósticos de SG entre los grupos de toracotomía y VATS. Después de ajustar (mediante puntuaciones de propensión), el modelo predictivo más poderoso para la SG fue el que combinó la cirugía VATS y una resección anatómica [170].

Otro artículo muy reciente, publicado en 2020 por Prenafeta et al. tenía como objetivo comparar la recurrencia pulmonar ipsilateral después de VATS o cirugía abierta en el tratamiento de las M1 en 211 pacientes con CCR. 75 pacientes (35,5%) se sometieron a VATS y 136 (64,5%) a cirugía abierta. La tasa de recurrencia pulmonar ipsilateral se comparó entre los 2 grupos después

de ajustar por una puntuación de propensión emparejada basada en diferentes factores. La mediana del ILE fue de 22 meses en VATS y 19 en cirugía abierta. La SG a 5 años fue del 53,1% (61,9% VATS vs 49,2% abierta). En la muestra emparejada, no se observaron diferencias significativas en las tasas de recurrencia ipsilateral entre ambos grupos de abordaje. La recurrencia ipsilateral fue del 23,6% en VATS vs al 26,2% en cirugía abierta [175].

Según nuestros resultados encontramos diferencias estadísticamente significativas entre las características clínicas preoperatoria comparando ambos abordajes, así cuando se evidenciaba > 1 nódulo en la TC preoperatoria y cuando el tamaño del nódulo más grande era > 30 mm, existía un mayor porcentaje en el grupo de cirugía abierta respecto a VATS (14,7% vs 2,1% y 42,4% vs 31,2%, respectivamente). En cuanto a las variables posoperatorias, se encontraron diferencias significativas comparando el grupo de cirugía abierta con VATS: resección pulmonar mayor (22,8% vs 6,5%), porcentaje de nódulos > 10 mm (73,3% vs 58%), número medio de ganglios linfáticos extirpados (5,6 vs 2,9 ganglios) y afectación de los ganglios linfáticos (5,6% vs 2,1%).

Según la cohorte de pacientes estudiada, podríamos decir que los cirujanos responsables de la metastasectomía preferían realizar un abordaje mediante toracotomía cuándo el estudio preoperatorio mostraba más de un nódulo pulmonar o éste era de un mayor tamaño. En el grupo de pacientes sometidos a VATS, las M1 finalmente reseçadas eran de un menor tamaño, no se realizó ningún tipo de linfadenectomía en un mayor número de ocasiones, y cuándo ésta se realizó, el número de ganglios resecados fue menor.

La morbilidad posoperatoria reportada en nuestro estudio fue significativamente menor en el grupo de VATS (5,4%) respecto al grupo de cirugía abierta (17,9%).

En este mismo sentido, varios artículos han demostrado que la cirugía mínimamente invasiva aporta ventajas adicionales en comparación con la toracotomía, así se ha descrito la realización de heridas más pequeñas y estéticas, menor pérdida de sangre peroperatoria, menor dolor posoperatorio, menor efecto sobre la inmunosupresión postquirúrgica, menores complicaciones postoperatorias y una estancia hospitalaria más corta. Una menor agresión quirúrgica contribuye a una recuperación postoperatoria más

rápida y al uso inmediato de la QMT adyuvante, si el tratamiento complementario fuera necesario [158, 173, 176, 177].

La afectación ganglionar como factor pronóstico es otra de las áreas más controvertidas relacionadas con la metastasectomía pulmonar. Los cirujanos torácicos, no tienen el convencimiento de si deben realizar o no algún tipo de resección ganglionar, disección o muestreo sistemático de los ganglios linfáticos durante la metastasectomía y el manejo posterior oncológico, si finalmente existe afectación ganglionar. Históricamente, esta evaluación linfática no se realizaba de forma rutinaria y si se realizaba era buscando los ganglios sospechosos de forma selectiva según las imágenes preoperatorias o tras un hallazgo intraoperatorios sospechoso. La incidencia de metástasis en los ganglios linfáticos mediastínicos en pacientes con CCR con M1 pulmonares se ha informado entre el 8% y el 25% y es un factor pronóstico negativo conocido para la SG [83, 86, 128, 178].

Según nuestro trabajo, no se realizó ningún tipo de linfadenectomía en un número importante de pacientes, desconociendo el estatus ganglionar en el 72% de los pacientes. Este porcentaje aumentó de manera significativa en el grupo de pacientes VATS respecto al grupo de toracotomía (93,5% vs 66,9%, respectivamente). Se detectó afectación ganglionar en el 10% de los pacientes sometidos a linfadenectomía. La SEE a 5 años, según el estado de los ganglios linfáticos, fue del 58,3% sin compromiso de los ganglios linfáticos frente al 24,8% cuando se confirmó afectación positiva y del 44% para el estado de los ganglios linfáticos incierto. De acuerdo a nuestros resultados, la afectación de los ganglios linfáticos se relacionaba con el riesgo de muerte tardía y la resección adecuada de los ganglios linfáticos parece obligatoria en toda metastasectomía pulmonar.

Si bien se desconoce el efecto terapéutico de la extirpación de los ganglios linfáticos, muchos están de acuerdo en que se deben tomar muestras de los ganglios linfáticos en el momento de la cirugía para estadificar con mayor precisión a los pacientes, ayudar a determinar la SG y potencialmente dirigir un tratamiento adyuvante. El impacto de la afectación de los ganglios linfáticos en la supervivencia ha hecho que algunos aboguen por el uso de QMT adyuvante en aquellos pacientes con M1 en los ganglios linfáticos patológicamente demostrados [179].

Nuestros datos demuestran, en esta cohorte de pacientes, que el abordaje abierto no es superior al videotoracoscópico detectando las M1 pulmonares ocultas confirmadas tras la metastasectomía en comparación con los nódulos pulmonares sospechados en el estudio de imagen preoperatorios (expresado mediante el cociente M1/CT). El porcentaje total de concordancia se situaba en un 90% (94,1% VATS vs 89,7% toracotomía).

El desacuerdo en la detección de M1 pulmonares por TC y examen histológico (expresado como $M1/CT > 1$) se encontró en el 10% de los casos restantes, sin observarse tampoco diferencias según el abordaje quirúrgico empleado. Sin embargo, cabe destacar que los pacientes de este grupo, independientemente del abordaje quirúrgico, tuvieron una SEE (media 35,4 vs 55,8 meses) y SLE (mediana 14,2 vs 29,3 meses) significativamente peores en comparación con los pacientes con una correcta concordancia radio-patológica.

Estos resultados sugieren que el grupo de pacientes con un número definitivo de M1 pulmonares mayor que las esperadas ($M1/CT > 1$) posean una mayor carga de enfermedad metastásica y que por ello su pronóstico será peor. Parece razonable que este grupo de pacientes sean monitorizados de forma más intensa por el riesgo de aparición de enfermedad visible de forma temprana y por tanto serán susceptibles de un nuevo tratamiento futuro, ya sea local o sistémico.

5.3. TIPO DE RESECCION PULMONAR

Nuestro primer artículo publicado en 2016, basado en la base de datos del GECMP-CCR-SEPAR, arrojó un resultado controvertido. Una SEE y SLE más favorable para el grupo de pacientes a los que se les había realizado una resección pulmonar mayor respecto al grupo de pacientes sometidos a una resección pulmonar menor. La razón de esta mejoría en cuanto a una mejor SEE y SLE no pudo ser explicada desde nuestros datos, encontramos estudios recientes en la literatura científica que nos pueden aclarar la influencia del tipo de resección pulmonar como factor pronóstico de supervivencia y recurrencia.

El tipo de resección pulmonar realizada estuvo determinada por el criterio del cirujano responsable de la cirugía, decidiendo la extensión de la

resección pulmonar en base al número de M1 pulmonares y la localización anatómica de las mismas.

Históricamente, los cirujanos cuando se han enfrentado a una metastasectomía pulmonar han realizado una resección pulmonar en cuña o segmentectomía atípica con la idea de preservar al máximo el volumen pulmonar. A diferencia del carcinoma broncogénico, en la mayoría de las ocasiones, las M1 tienden a situarse en la periferia pulmonar, apareciendo como varios nódulos y en ocasiones de forma bilateral. Estas particularidades, junto a la probable aparición de una recidiva pulmonar futura que pueda plantear la posibilidad de una nueva metastasectomía pulmonar, ha consolidado la resección pulmonar limitada como el procedimiento quirúrgico estándar en la cirugía de M1 pulmonar [43].

Las resecciones pulmonares anatómicas se utilizan con menos frecuencia, pero están indicadas en los casos en que las lesiones no se pueden extirpar por completo mediante una resección en cuña, o cuando las lesiones son centrales o diversas en un mismo lóbulo [130, 131]

Vogelsang en 2004 y Mongil Poce en 2009, publicaron dos estudios donde los pacientes sometidos a una resección pulmonar en cuña parecían tener un mejor pronóstico que los pacientes sometidos a una resección pulmonar anatómica [73, 180]. Sin embargo, el tipo de resección pulmonar no ha resultado ser un factor pronóstico para la mayoría de autores en los pacientes intervenidos mediante metastasectomía pulmonar por CCRm [181-183].

Encontramos en la literatura médica un estudio publicado hace 30 años por Kondo et al., ya se plantean la posibilidad de realizar una lobectomía más linfadenectomía como cirugía estándar en la metastasectomía por M1 pulmonar por CCRm. La justificación que ofrecían era por las recurrencias tumorales que aparecían en el margen de resección tras una cuña pulmonar [184].

Dos artículos publicados en 1993 arrojan unas conclusiones similares. El primero de ellos publicado por Maebeya et al. concluye con la necesidad de realizar una lobectomía más linfadenectomía mediastínica para aquellos pacientes con M1 pulmonares grandes, > 3,6 cm según sus resultados [185]. En el segundo artículo publicado por Ohata et al, estudiaron una muestra

heterogénea de M1 pulmonares de diferentes orígenes, siendo el CCR el tumor primario predominante. Concluyeron con la afirmación de que la lobectomía pulmonar más linfadenectomía es el tipo de resección pulmonar de elección en la metastasectomía pulmonar [186].

Como vemos, la recidiva local en el margen quirúrgico es un problema recurrente a lo largo de los años en las metastasectomías realizadas mediante una resección pulmonar en cuña. Además, esta recidiva sobre el margen quirúrgico de la metastasectomía previa, se ha observado más frecuentemente en las M1 de origen CCR [128]. En la práctica clínica, el margen quirúrgico libre de tumor se comprueba macroscópicamente y, si es necesario, mediante exámenes histológicos de secciones congeladas. Sin embargo, estos métodos son insatisfactorios y poco fiables porque las muestras frescas resecadas se obtienen habitualmente mediante máquinas endograpadoras lineales, lo que dificulta el corte preciso de las muestras a lo largo de sus márgenes y, por tanto, no siempre es posible examinar todo el margen quirúrgico.

Un estudio publicado por Shiono et al. en 2005 incluía un total de 96 resección pulmonares en cuña por M1 pulmonar de CCR. Se revisaron varios factores clínicos y patológicos y se investigó el riesgo de recurrencia local en el margen quirúrgico. El 56% de los pacientes experimentaron recurrencias en sus pulmones. Se encontraron recidivas locales en el margen quirúrgico en el 28% de los pacientes, en el 88% de los casos habían sido confirmados histológicamente como margen quirúrgico libre. No se identificaron otros factores clínicos asociados con la recidiva local en el margen quirúrgico. Desde el punto de vista patológico, las lesiones que exhibían 10 o más ASFC (*aerogenous spreads with floating cancer cell clusters* o grupos de diseminaciones aerógenas con racimos flotantes de células cancerosas) alrededor del tumor principal y un margen quirúrgico positivo maligno tenían un riesgo significativamente mayor de recurrencia local [187].

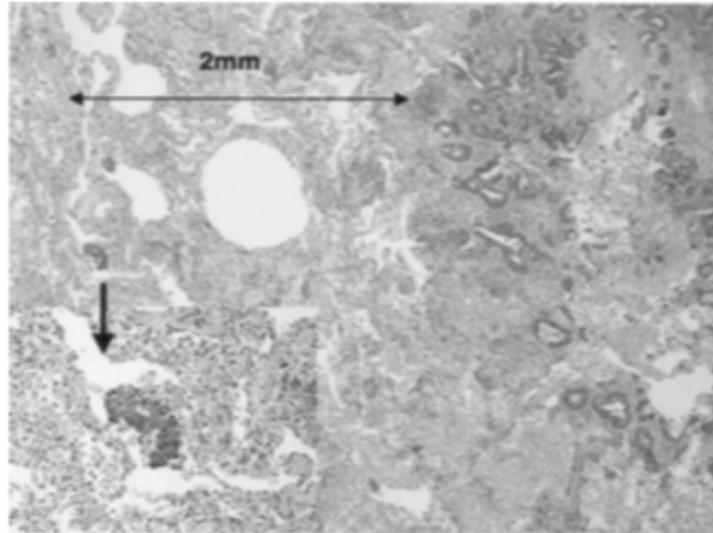


Figura 27. La diseminación aerógena con agrupaciones de células cancerosas flotantes (ASFC) se definió como la presencia de agrupaciones tumorales libres en el espacio alveolar y al menos a 0,5 mm de la lesión metastásica principal (flecha). Shiono S, Ishii G, Nagai K, Yoshida J, Nishimura M, Murata Y, et al. Predictive factors for local recurrence of resected colorectal lung metastases. *Ann Thorac Surg.* 2005;80(3):1040-5.

Lin et al. analizaron 63 pacientes sometidos a metastasectomía por CCRm de forma consecutiva. En todos los pacientes se realizó un abordaje abierto, en 37 de ellos se realizó una cuña pulmonar sin linfadenectomía y en 26 una lobectomía con algún tipo de exploración ganglionar. Concluyeron que los pacientes que tienen M1 pulmonares con un ILE <1 año y aquellos que no se someten a una resección anatómica se asociaban con un peor pronóstico y por tanto, debían ser objeto de un seguimiento más cuidadoso [188].

Otro estudio publicado en 2011 por Welter et al. trataba de describir la distribución y frecuencia de las ASFC para deducir recomendaciones de márgenes de seguridad quirúrgicos. Se procesaron 17 muestras de M1 resecadas por CCRm. Como patrón de crecimiento, se observó diseminación intersticial, reacción inflamatoria y diseminación linfangítica en 41,2%, 35,3% y 23,5%, respectivamente. Se identificaron un total de 205 células cancerosas satélite en 16 de 17 M1 con una distancia media al nódulo de 0,99 +/- 0,85 mm (rango, 0,06-6,43 mm). Los porcentajes de células tumorales satélites que probablemente se encuentren dentro de 1,59 mm, 3,43 mm y 7,4 mm alrededor del nódulo son 68,27%, 95,5% y 99,73%, respectivamente. Las conclusiones del estudio eran que las células tumorales satélite, una fuente potencial de recidiva local, se encuentran en un número elevado alrededor de las metástasis pulmonares CCR. Se debe mantener una distancia de seguridad de 3 mm para

metástasis pequeñas y de 8-10 mm para M1 más grandes alrededor de la lesión para prevenir la recurrencia local [129].

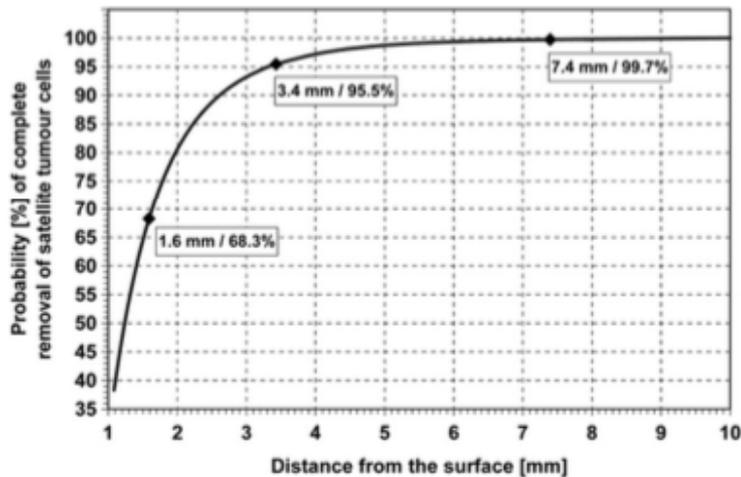


Figura 28. La distribución de probabilidad para una completa resección de las células tumorales satélite depende de la distancia desde la superficie metastásica. Welter S, Theegarten D, Trarbach T, Maletzki F, Stamatis G, Totsch M. Safety distance in the resection of colorectal lung metastases: a prospective evaluation of satellite tumor cells with immunohistochemistry. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2011;141(5):1218-22.

Highasiyama et al. publicaron en 2002 una nueva propuesta técnica para solucionar los problemas derivados de la dificultad de comprobación del margen quirúrgico de forma intraoperatoria. Mediante el método de citología de lavado, la incidencia global de resultados citológicos positivos intraoperatorios fue del 11%, que es similar a la incidencia de recidiva local postoperatoria en el margen quirúrgico. Con esta información el cirujano podía decidir, de forma más fiable, ampliar el margen de resección quirúrgico existente [189].

Chung et al. publicaron en 2019 un estudio para evaluar la influencia de la profundidad del tumor en la imagen de TC preoperatoria y la longitud del margen de resección en la recidiva local después de una metastasectomía pulmonar de CCR tras resección pulmonar en cuña en 65 pacientes. La tasa de recurrencia local fue del 18,5%. Se analizaron las recidivas locales de dos subgrupos según el margen de resección pulmonar; Grupo 1: margen de resección 1-10 mm o más corto que el tamaño del tumor, Grupo 2: margen de resección >10 mm o al menos mayor que el tamaño del tumor. La mediana de la longitud del margen de resección fue de 0,5 cm, estadísticamente significativa (Grupo 1: 0,4 cm, Grupo 2: 1,0 cm). No se observaron diferencias en la SLE a los 3 años (80,8% frente a 76,7%) entre los dos subgrupos. No se

observó una correlación significativa entre la longitud del margen de resección y el tamaño y la profundidad del tumor. Sin embargo, la profundidad del tumor fue un factor independiente relacionado con una mayor recurrencia local en el análisis multivariado [190].

Nelson et al. publicaron en 2009 un estudio retrospectivo de 335 pacientes que se sometieron a 679 resecciones pulmonares por M1 pulmonares CCR, el objetivo del estudio era caracterizar el riesgo de recidiva tras la resección pulmonar en cuña e identificar los factores de riesgo. El riesgo de recurrencia local a 2 y 5 años para cada nódulo fue del 11,8% y 20,6%, respectivamente. Una mayor distancia en los márgenes quirúrgicos disminuyó el riesgo de recurrencia local (HR 0,434 por cada cm adicional de longitud), mientras que un mayor tamaño del nódulo aumentaba este riesgo (HR 1,520 por cada cm adicional de tamaño). Se calculó que una longitud del margen quirúrgico de al menos la mitad del tamaño del tumor da como resultado una tasa de recurrencia local de <11%. Otros factores evaluados, incluido el grado del tumor, el estado de la mutación KRAS y la respuesta a la QMT de inducción, no afectaron al riesgo de recurrencia [191].

Un año después, Davini et al. publicaron en 2020 un estudio donde intentaban definir cuál es el papel del margen de resección durante la metastasectomía pulmonar en CCR. Basado en un estudio de cohorte observacional, incluyeron 210 pacientes resecados con intención curativa. El tamaño medio de las M1 fue de 2,57 cm. El 80% de los pacientes fueron sometidos a resecciones en cuña y se realizó linfadenectomía en el 42,9%. Observaron una SG a 1, 3 y 5 años del 95%, 74% y 54%, respectivamente. Los pacientes se dividieron en tres grupos según la distancia del margen de resección al tumor: (a) ≥ 2 cm (145 casos); (b) ≥ 1 pero < 2 cm (37 casos); (c) < 1 cm (12 casos). La SG fue significativamente diferente entre los tres grupos. Tanto el análisis univariante como el multivariante mostraron que un margen de resección estrecho era un factor pronóstico independiente de peor supervivencia [192].

La base de datos del GECMP-CCR-SEPAR incluía datos sobre el porcentaje de resecciones completas con márgenes quirúrgicos correctos, correspondiente a un 95% de todos los pacientes intervenidos. Lamentablemente, no recogía datos sobre la longitud del margen de resección o la presencia de células satélites tumorales cercanas al mismo, motivo por el que no somos capaces de aproximar si existen factores anatomopatológicos asociados más allá de una respuesta teórica en base a otros estudios

publicados. Como hemos visto en los estudios anteriores, las características histológicas específicas de las M1 de CCRm parecen tener un papel especialmente importante en una futura recidiva local.

La agrupación de pacientes empleada en nuestro trabajo, según el tipo de resección pulmonar realizada, vino definida por la cantidad de pulmón resecado. El grupo de resección pulmonar mayor (19,9%) incluía 4 neumonectomías y 100 lobectomías. El grupo de resección pulmonar menor (80,1%) incluía 394 resecciones pulmonares en cuña y 19 segmentectomías anatómicas. Una vez que conocimos los resultados de una mejor SEE y SLE, tratamos de comprobar si existía una diferencia entre los pacientes sometidos a una lobectomía frente a una segmentectomía anatómica. La muestra de segmentectomía era escasa y no permitía tal comparación. Si esta hubiera resultado estadísticamente posible sería muy interesante para conocer el papel de la segmentectomía como factor pronóstico de supervivencia y de recidiva posterior en una cirugía mas ahorrativa de parénquima que la lobectomía. Estudios recientes han objetivado una mejoría en la SG y menor recidiva tras segmentectomías anatómicas en comparación con las resecciones pulmonares en cuña.

Históricamente, la segmentectomía anatómica generalmente se ha utilizado con poca frecuencia como tipo de resección pulmonar en cirugía de metástasis, las series registran una horquilla de realización de entre un 3% y un 23% de los casos. El aumento de la utilización de la segmentectomía como cirugía en determinados tumores de origen pulmonar, está proporcionando más experiencia en un tipo de resección que puede resultar compleja técnicamente. Esta mejora de la experiencia podría suponer un aumento en la elección de esta técnica quirúrgica en aquellas lesiones metastásicas donde técnicamente no es posible una resección pulmonar en cuña, pero no se requieren una lobectomía o el paciente no la toleraría por un deteriorado estado funcional. La segmentectomía puede ser una herramienta importante para lograr el doble objetivo de resección completa y afectar la función pulmonar lo menos posible [131, 193].

Un estudio publicado por Shiono et al. en 2017 proporcionaba un análisis de 553 pacientes, sometidos a 98 segmentectomías o 455 resecciones en cuña por CCRm sin QMT preoperatoria. El estudio analizó los patrones de recurrencia, la SLE y la SG para cada procedimiento quirúrgico. Sólo el tamaño medio de las M1 reseçadas fue diferente entre los pacientes con segmentectomías (mediana 18 mm) y resecciones en cuña (14 mm). La tasa

de recurrencia del margen de resección fue mayor en los pacientes que se sometieron a una resección en cuña en comparación con la segmentectomía (7,3% frente a 2,0%). La SLE a 5 años fue del 48,8% en pacientes con segmentectomía y del 36,0% en pacientes con resecciones en cuña mientras que la SG a 5 años fue del 80,1% en pacientes con segmentectomía y del 68,5% en pacientes con resección en cuña. El análisis multivariante reveló que la segmentectomía era un factor favorable significativo para la recurrencia, pero no para la SG. La fuga de aire prolongada se desarrolló con más frecuencia en los que se sometieron a segmentectomía en comparación con la resección en cuña (5,1% frente a 1,8%, respectivamente) [131].

Otro estudio reciente, publicado por Renaud et al. en 2019, tenía como objetivo evaluar el beneficio de la resección anatómica (segmentectomía) frente a la cuña pulmonar en la metastasectomía pulmonar de 168 pacientes CCRm con mutaciones KRAS. El 56,5% presentaban mutaciones de KRAS, que como sabemos, se relacionan con una mayor agresividad en las M1 de CCR. En el 44% de los pacientes se realizó una segmentectomía anatómica. El tipo de resección no afectó la mediana de SG en pacientes *wild type* pero fue significativamente mejor después de segmentectomía anatómica en pacientes KRAS (101 vs 45 meses) y también para el análisis multivariado (HR 6,524; IC del 95%, 2,312-18,405). El tiempo de recurrencia pulmonar no se vio afectado por el tipo de resección en los pacientes *wild type* pero fue significativamente mejor para la segmentectomía anatómica en los pacientes con KRAS (50 vs 15 meses) en el análisis multivariado (HR: 5,273; IC del 95%, 1,731 -16,064). La tasa de recurrencia del margen de resección fue significativamente mayor para la resección en cuña en pacientes KRAS (4.8% vs 54.2%), pero no en pacientes *wild type* [194].

5.4. REMETASTESECTOMIA

Los defensores del tratamiento quirúrgico de las M1 pulmonares por CCRm debemos asumir que nos enfrentamos ante una enfermedad diseminada. Como hemos explicado, la presencia de enfermedad tumoral oculta no evidente en el momento de la primera metastasectomía podrá ser responsable de una o varias recaídas tumorales a lo largo de la evolución de la enfermedad. Si este escenario aparece, debería existir la posibilidad de realizar una nueva valoración de rescate quirúrgico, si éste es factible, ya que la

remetastasesectomía (pulmonar y/o hepática) está considerada como el tratamiento óptimo de la recurrencia tumoral, mientras ésta no sea irreseccable o el paciente inoperable. No se han demostrado diferencias en términos de SG entre los pacientes sometidos a metastasesectomía única y repetida [166, 195].

Las indicaciones quirúrgicas para la metastasesectomía pulmonar repetida no difieren de las de la operación inicial, pero las evaluaciones preoperatorias deberían realizarse con más cuidado para asegurar una resección quirúrgica adecuada mientras se mantiene una correcta función pulmonar [196-200].

En un estudio publicado por Salah et al. en 2013 sobre 148 pacientes sometidos a una segunda metastasesectomía por CCRm pulmonar recidivante, encontraron que > 2 nódulos pulmonares metastásicos y el diámetro máximo del nódulo pulmonar ≥ 3 cm, fueron los únicos factores independientes asociados con una SG inferior después de una resección pulmonar repetida. Sin embargo, en pacientes seleccionados con CCR metastásico, la metastasesectomía pulmonar repetida ofrece una excelente posibilidad de supervivencia a largo plazo (SG a 5 años del 57.9%) y se asocia con una mortalidad operatoria bastante baja [201].

En 2017, Sponholz et al. analizaron la SG y los factores pronósticos tras la metastasesectomía en CCR sobre una base de datos de 238 pacientes. Las tasas de SG a 5 y 10 años para todos los pacientes fueron 48 y 32%. 101 desarrollaron M1 pulmonares recurrentes (42,4%), sin embargo, esta recurrencia no tuvo impacto en la SG. Las tasas de SG a 5 y 10 años desde el inicio de la recidiva para todos los pacientes con recidiva fueron 40 y 25%. En total, 52 pacientes fueron reoperados por M1 pulmonares recurrentes. La SG a 5 años para los pacientes reoperados fue del 75% y se prolongó significativamente en comparación con los pacientes no reoperados. La recurrencia pulmonar se detectó con mayor frecuencia en el caso de M1 múltiples y resecciones pulmonares atípicas realizadas en la primera metastasesectomía. La afectación ganglionar linfática y las M1 hepáticas no influyeron en la recurrencia [199].

Macherey et al. publicaron en 2018 una revisión bibliográfica sistemática consistente en 2.891 pacientes de 11 cohortes de estudio [98]. La recurrencia intratorácica ocurrió en el 25,2 al 42,9% de los pacientes con resección completa previa. Reportaron tasas de SG a 5 años de 53 a 75,5% y de SLE a 5 años de 33 a 50,9% tras la primera metastasesectomía primera mientras que la

SG a 5 años variaron del 49 al 75,5% después de la repetición de la metastasectomía pulmonar [98].

6. CONCLUSIONES:

- ⇒ La metastasectomía pulmonar es un tratamiento seguro y que puede mejorar la supervivencia en pacientes seleccionados afectados de CCRm.
- ⇒ El abordaje quirúrgico no influye en los resultados oncológicos en la resección de M1 de CCRm.
- ⇒ La resección pulmonar mayor parece influir, comportándose como un factor protector en la supervivencia específica de enfermedad y en la supervivencia libre de enfermedad en la metastasectomía de M1 de CCRm.
- ⇒ La TC actual proporciona una información preoperatoria adecuada relativa al número de M1 pulmonares de CCRm definitivas.
- ⇒ El grupo de pacientes con un mayor número de M1 de CCRm tras la metastasectomía que las previstas en el preoperatorio, presentarán una peor evolución de su enfermedad.
- ⇒ Durante la metastasectomía pulmonar es conveniente la realización de una evaluación ganglionar intratorácica.
- ⇒ En el momento de recogida de los datos de nuestro estudio, la mayoría de los cirujanos españoles preferían la realización de una toracotomía abierta como tipo de abordaje de las M1 de CCRm.
- ⇒ Se debería plantear la realización de estudios randomizados futuros, en pacientes afectados de CCRm seleccionados, para conocer que subgrupo específico de pacientes se beneficiarán de un tratamiento quirúrgico mediante una metastasectomía pulmonar.
- ⇒ Estos estudios futuros deberían diseñarse de tal forma que puedan esclarecer que características concretas debería cumplir una metastasectomía pulmonar para poder aportar todo el beneficio terapéutico que potencialmente le otorgamos.

7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018; 68: 394-424.
2. Haggard FA, Boushey RP. Colorectal cancer epidemiology: incidence, mortality, survival, and risk factors. *Clin Colon Rectal Surg* 2009; 22: 191-197.
3. Narayanan S, Kalra N, Bhatia A et al. Staging of colorectal cancer using contrast-enhanced multidetector computed tomographic colonography. *Singapore Med J* 2014; 55: 660-666.
4. Edwards BK, Ward E, Kohler BA et al. Annual report to the nation on the status of cancer, 1975-2006, featuring colorectal cancer trends and impact of interventions (risk factors, screening, and treatment) to reduce future rates. *Cancer* 2010; 116: 544-573.
5. Hu CY, Bailey CE, You YN et al. Time trend analysis of primary tumor resection for stage IV colorectal cancer: less surgery, improved survival. *JAMA Surg* 2015; 150: 245-251.
6. Zong Z, Zhou TC, Tang FX et al. Impact of Site-Specific Metastases on Surgical Value and Survival among Metastatic Colorectal Cancer Patients. *Am Surg* 2020; 86: 220-227.
7. Vauthey JN, Kawaguchi Y. Innovation and Future Perspectives in the Treatment of Colorectal Liver Metastases. *J Gastrointest Surg* 2020; 24: 492-496.
8. Oweira H, Mehrabi A, Reissfelder C, Abdel-Rahman O. A Real-World, Population-Based Analysis of the Outcomes of Colorectal Cancer Patients with Isolated Synchronous Liver or Lung Metastases Treated with Metastasectomy. *World J Surg* 2020; 44: 1604-1611.
9. Wiegering A, Riegel J, Wagner J et al. The impact of pulmonary metastasectomy in patients with previously resected colorectal cancer liver metastases. *PLoS One* 2017; 12: e0173933.
10. Jeong S, Heo JS, Park JY et al. Surgical resection of synchronous and metachronous lung and liver metastases of colorectal cancers. *Ann Surg Treat Res* 2017; 92: 82-89.

11. Diaconescu A, Alexandrescu S, Ionel Z et al. Resection of Concomitant Hepatic and Extrahepatic Metastases from Colorectal Cancer - A Worthwhile Operation? *Chirurgia (Bucur)* 2017; 112: 673-682.
12. Villeneuve PJ, Sundaresan RS. Surgical management of colorectal lung metastasis. *Clin Colon Rectal Surg* 2009; 22: 233-241.
13. Del Fabbro D, Alloisio M, Procopio F et al. Surgical treatment of synchronous colorectal liver and lung metastases: the usefulness of thoracophrenolaparotomy for single stage resection. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2016; 15: 216-219.
14. Ciombor KK, Wu C, Goldberg RM. Recent therapeutic advances in the treatment of colorectal cancer. *Annu Rev Med* 2015; 66: 83-95.
15. Qiu H, Katz AW, Chowdhry AK et al. Stereotactic Body Radiotherapy for Lung Metastases from Colorectal Cancer: Prognostic Factors for Disease Control and Survival. *Am J Clin Oncol* 2018; 41: 53-58.
16. Hiyoshi Y, Miyamoto Y, Kiyozumi Y et al. CT-guided percutaneous radiofrequency ablation for lung metastases from colorectal cancer. *Int J Clin Oncol* 2019; 24: 288-295.
17. Virgo KS, Naunheim KS, Johnson FE. Preoperative workup and postoperative surveillance for patients undergoing pulmonary metastasectomy. *Thorac Surg Clin* 2006; 16: 125-131, v.
18. Galceran J, Ameijide A, Carulla M et al. Cancer incidence in Spain, 2015. *Clin Transl Oncol* 2017; 19: 799-825.
19. REDECAN. Red Española de Registros de Cáncer. In. 2020.
20. Parnaby CN, Bailey W, Balasingam A et al. Pulmonary staging in colorectal cancer: a review. *Colorectal Dis* 2012; 14: 660-670.
21. Chakedis J, Schmidt CR. Surgical Treatment of Metastatic Colorectal Cancer. *Surg Oncol Clin N Am* 2018; 27: 377-399.
22. Tan KK, Lopes Gde L, Jr., Sim R. How uncommon are isolated lung metastases in colorectal cancer? A review from database of 754 patients over 4 years. *J Gastrointest Surg* 2009; 13: 642-648.
23. Qiu M, Hu J, Yang D et al. Pattern of distant metastases in colorectal cancer: a SEER based study. *Oncotarget* 2015; 6: 38658-38666.

24. Suthanathan AE, Bhandari M, Platell C. Influence of primary site on metastatic distribution and survival in stage IV colorectal cancer. *ANZ J Surg* 2018; 88: 445-449.
25. Augestad KM, Bakaki PM, Rose J et al. Metastatic spread pattern after curative colorectal cancer surgery. A retrospective, longitudinal analysis. *Cancer Epidemiol* 2015; 39: 734-744.
26. Cho JH, Hamaji M, Allen MS et al. The prognosis of pulmonary metastasectomy depends on the location of the primary colorectal cancer. *Ann Thorac Surg* 2014; 98: 1231-1237.
27. Chiang JM, Hsieh PS, Chen JS et al. Rectal cancer level significantly affects rates and patterns of distant metastases among rectal cancer patients post curative-intent surgery without neoadjuvant therapy. *World J Surg Oncol* 2014; 12: 197.
28. Brouwer NPM, van der Kruijssen DEW, Hugten N et al. The Impact of Primary Tumor Location in Synchronous Metastatic Colorectal Cancer: Differences in Metastatic Sites and Survival. *Ann Surg Oncol* 2020; 27: 1580-1588.
29. Byun JH, Ahn JB, Kim SY et al. The impact of primary tumor location in patients with metastatic colorectal cancer: a Korean Cancer Study Group CO12-04 study. *Korean J Intern Med* 2019; 34: 165-177.
30. Keeley EC, Mehrad B, Strieter RM. CXC chemokines in cancer angiogenesis and metastases. *Adv Cancer Res* 2010; 106: 91-111.
31. Guillemot E, Karimjee-Soilihi B, Pradelli E et al. CXCR7 receptors facilitate the progression of colon carcinoma within lung not within liver. *Br J Cancer* 2012; 107: 1944-1949.
32. Ghidini M, Personeni N, Bozzarelli S et al. KRAS mutation in lung metastases from colorectal cancer: prognostic implications. *Cancer Med* 2016; 5: 256-264.
33. Igarashi T, Shimizu K, Usui K et al. Significance of RAS mutations in pulmonary metastases of patients with colorectal cancer. *Int J Clin Oncol* 2020; 25: 641-650.
34. Yaeger R, Cowell E, Chou JF et al. RAS mutations affect pattern of metastatic spread and increase propensity for brain metastasis in colorectal cancer. *Cancer* 2015; 121: 1195-1203.

35. Zabaleta J, Aguinagalde B, Izquierdo JM et al. The Presence of Mutations in the K-RAS Gene Does Not Affect Survival after Resection of Pulmonary Metastases from Colorectal Cancer. *ISRN Surg* 2014; 2014: 157586.
36. Piawah S, Venook AP. Targeted therapy for colorectal cancer metastases: A review of current methods of molecularly targeted therapy and the use of tumor biomarkers in the treatment of metastatic colorectal cancer. *Cancer* 2019; 125: 4139-4147.
37. Wangenstein OH, Lewis FJ, Arhelger SW et al. An interim report upon the second look procedure for cancer of the stomach, colon, and rectum and for limited intraperitoneal carcinosis. *Surg Gynecol Obstet* 1954; 99: 257-267.
38. Scheele J, Stangl R, Altendorf-Hofmann A, Gall FP. Indicators of prognosis after hepatic resection for colorectal secondaries. *Surgery* 1991; 110: 13-29.
39. Scheele J, Stangl R, Altendorf-Hofmann A. Hepatic metastases from colorectal carcinoma: impact of surgical resection on the natural history. *Br J Surg* 1990; 77: 1241-1246.
40. Northover J, Houghton J, Lennon T. CEA to detect recurrence of colon cancer. *JAMA* 1994; 272: 31.
41. Grunhagen D, Jones RP, Treasure T et al. The history of adoption of hepatic resection for metastatic colorectal cancer: 1984-95. *Crit Rev Oncol Hematol* 2013; 86: 222-231.
42. Poston GJ, Tait D, O'Connell S et al. Diagnosis and management of colorectal cancer: summary of NICE guidance. *BMJ* 2011; 343: d6751.
43. Phillips JD, Hasson RM. Surgical management of colorectal lung metastases. *J Surg Oncol* 2019; 119: 629-635.
44. Williams T. Chapter 21. Pulmonary Metastasectomy. *Difficult Decisions in Thoracic Surgery*. Springer-Verlag London, 2020.
45. Dickinson KJ, Blackmon SH. Results of Pulmonary Resection: Colorectal Carcinoma. *Thorac Surg Clin* 2016; 26: 41-47.
46. Treasure T. Surgery for lung metastases from colorectal cancer: the practice examined. *Expert Rev Respir Med* 2007; 1: 335-341.

47. Fiorentino F, Treasure T. Pulmonary metastasectomy for colorectal cancer: making the case for a randomized controlled trial in the zone of uncertainty. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2013; 146: 748-752.
48. Primrose J, Treasure T, Fiorentino F. Lung metastasectomy in colorectal cancer: is this surgery effective in prolonging life? *Respirology* 2010; 15: 742-746.
49. Van Raemdonck D. Pulmonary metastasectomy: common practice but is it also best practice? *Future Oncol* 2015; 11: 11-14.
50. Sanoff HK, Sargent DJ, Campbell ME et al. Five-year data and prognostic factor analysis of oxaliplatin and irinotecan combinations for advanced colorectal cancer: N9741. *J Clin Oncol* 2008; 26: 5721-5727.
51. Gonzalez M, Ris HB, Krueger T, Gervaz P. Colorectal cancer and thoracic surgeons: close encounters of the third kind. *Expert Rev Anticancer Ther* 2012; 12: 495-503.
52. Weinlechner J. Tumoren an der Brustwand und deren Behandlung. Resektion der Rippenöffnung der Brusthöhle und partielle Entfernung der Lunge. *Wien Med Wochenschr* 1882; 32:589-91.
53. Blalock A. Recent advances in surgery. *N Engl J Med* 1944; 231:261-267.
54. Alexander J, Haight C. Pulmonary resection for solitary metastatic sarcomas and carcinomas. *Surg Gynecol Obstet* 1947; 85: 129-146.
55. Thomford NR, Woolner LB, Clagett OT. The Surgical Treatment of Metastatic Tumors in the Lungs. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1965; 49: 357-363.
56. Martini N, Huvos AG, Mike V et al. Multiple pulmonary resections in the treatment of osteogenic sarcoma. *Ann Thorac Surg* 1971; 12: 271-280.
57. McCormack PM, Attiyeh FF. Resected pulmonary metastases from colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 1979; 22: 553-556.
58. McCormack PM, Martini N. The changing role of surgery for pulmonary metastases. *Ann Thorac Surg* 1979; 28: 139-145.
59. McCormack PM, Burt ME, Bains MS et al. Lung resection for colorectal metastases. 10-year results. *Arch Surg* 1992; 127: 1403-1406.
60. McAfee MK, Allen MS, Trastek VF et al. Colorectal lung metastases: results of surgical excision. *Ann Thorac Surg* 1992; 53: 780-785; discussion 785-786.

61. McCormack PM, Ginsberg KB, Bains MS et al. Accuracy of lung imaging in metastases with implications for the role of thoracoscopy. *Ann Thorac Surg* 1993; 56: 863-865; discussion 865-866.
62. McCormack PM, Bains MS, Begg CB et al. Role of video-assisted thoracic surgery in the treatment of pulmonary metastases: results of a prospective trial. *Ann Thorac Surg* 1996; 62: 213-216; discussion 216-217.
63. 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.
64. Neeff H, Horth W, Makowiec F et al. Outcome after resection of hepatic and pulmonary metastases of colorectal cancer. *J Gastrointest Surg* 2009; 13: 1813-1820.
65. Tsukamoto S, Kinugasa Y, Yamaguchi T, Shiomi A. Survival after resection of liver and lung colorectal metastases in the era of modern multidisciplinary therapy. *Int J Colorectal Dis* 2014; 29: 81-87.
66. Kandioler D, Kromer E, Tuchler H et al. Long-term results after repeated surgical removal of pulmonary metastases. *Ann Thorac Surg* 1998; 65: 909-912.
67. Robinson BJ, Rice TW, Strong SA et al. Is resection of pulmonary and hepatic metastases warranted in patients with colorectal cancer? *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999; 117: 66-75; discussion 75-66.
68. Dave RV, Pathak S, White AD et al. Outcome after liver resection in patients presenting with simultaneous hepatopulmonary colorectal metastases. *Br J Surg* 2015; 102: 261-268.
69. Zisis C, Tsakiridis K, Kougioumtzi I et al. The management of the advanced colorectal cancer: management of the pulmonary metastases. *J Thorac Dis* 2013; 5 Suppl 4: S383-388.
70. Kim HK, Cho JH, Lee HY et al. Pulmonary metastasectomy for colorectal cancer: how many nodules, how many times? *World J Gastroenterol* 2014; 20: 6133-6145.
71. Cheung FP, Alam NZ, Wright GM. The Past, Present and Future of Pulmonary Metastasectomy: A Review Article. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2019; 25: 129-141.

72. McCormack PM, Ginsberg RJ. Current management of colorectal metastases to lung. *Chest Surg Clin N Am* 1998; 8: 119-126.
73. Vogelsang H, Haas S, Hierholzer C et al. Factors influencing survival after resection of pulmonary metastases from colorectal cancer. *Br J Surg* 2004; 91: 1066-1071.
74. Melloni G, Doglioni C, Bandiera A et al. Prognostic factors and analysis of microsatellite instability in resected pulmonary metastases from colorectal carcinoma. *Ann Thorac Surg* 2006; 81: 2008-2013.
75. Onaitis MW, Petersen RP, Haney JC et al. Prognostic factors for recurrence after pulmonary resection of colorectal cancer metastases. *Ann Thorac Surg* 2009; 87: 1684-1688.
76. 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: 324-338.
77. Pfannschmidt J, Hoffmann H, Dienemann H. Reported outcome factors for pulmonary resection in metastatic colorectal cancer. *J Thorac Oncol* 2010; 5: S172-178.
78. 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: 60-66.
79. Zabaleta J, Aguinagalde B, Fuentes MG et al. Survival after lung metastasectomy for colorectal cancer: importance of previous liver metastasis as a prognostic factor. *Eur J Surg Oncol* 2011; 37: 786-790.
80. Salah S, Watanabe K, Welter S et al. Colorectal cancer pulmonary oligometastases: pooled analysis and construction of a clinical lung metastasectomy prognostic model. *Ann Oncol* 2012; 23: 2649-2655.
81. Hirosawa T, Itabashi M, Ohnuki T et al. Prognostic factors in patients undergoing complete resection of pulmonary metastases of colorectal cancer: a multi-institutional cumulative follow-up study. *Surg Today* 2013; 43: 494-499.
82. Iida T, Nomori H, Shiba M et al. Prognostic factors after pulmonary metastasectomy for colorectal cancer and rationale for determining surgical indications: a retrospective analysis. *Ann Surg* 2013; 257: 1059-1064.
83. Renaud S, Alifano M, Falcoz PE et al. Does nodal status influence survival? Results of a 19-year systematic lymphadenectomy experience during

lung metastasectomy of colorectal cancer. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2014; 18: 482-487.

84. 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: 572-579.

85. Salah S, Ardisson F, Gonzalez M et al. Pulmonary metastasectomy in colorectal cancer patients with previously resected liver metastasis: pooled analysis. *Ann Surg Oncol* 2015; 22: 1844-1850.

86. Hamaji M, Cassivi SD, Shen KR et al. Is lymph node dissection required in pulmonary metastasectomy for colorectal adenocarcinoma? *Ann Thorac Surg* 2012; 94: 1796-1800.

87. 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: 691-699.

88. Embun R, Rivas de Andres JJ, Call S et al. Causal Model of Survival After Pulmonary Metastasectomy of Colorectal Cancer: A Nationwide Prospective Registry. *Ann Thorac Surg* 2016; 101: 1883-1890.

89. Lumachi F, Chiara GB, Tozzoli R et al. Factors Affecting Survival in Patients with Lung Metastases from Colorectal Cancer. A Short Meta-analysis. *Anticancer Res* 2016; 36: 13-19.

90. Pages PB, Serayssol C, Brioude G et al. Risk factors for survival and recurrence after lung metastasectomy. *J Surg Res* 2016; 203: 293-300.

91. Rodriguez-Fuster A, Belda-Sanchis J, Aguilo R et al. Morbidity and mortality in a large series of surgical patients with pulmonary metastases of colorectal carcinoma: a prospective multicentre Spanish study (GECMP-CCR-SEPAR). *Eur J Cardiothorac Surg* 2014; 45: 671-676.

92. Sponholz S, Bolukbas S, Schirren M et al. [Liver and lung metastases of colorectal cancer. Long-term survival and prognostic factors]. *Chirurg* 2016; 87: 151-156.

93. Tsitsias T, Toufektzian L, Routledge T, Pilling J. Are there recognized prognostic factors for patients undergoing pulmonary metastasectomy for colorectal carcinoma? *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2016; 23: 962-969.

94. Call S, Rami-Porta R, Embun R et al. Impact of inappropriate lymphadenectomy on lung metastasectomy for patients with metastatic colorectal cancer. *Surg Today* 2016; 46: 471-478.
95. Maniwa T, Mori K, Ohde Y et al. Heterogeneity of Tumor Sizes in Multiple Pulmonary Metastases of Colorectal Cancer as a Prognostic Factor. *Ann Thorac Surg* 2017; 103: 254-260.
96. Zabaleta J, Aguinagalde B, Lopez I et al. Survival after pulmonary metastasectomy in colorectal cancer patients: does a history of resected liver metastases worsen the prognosis? A literature review. *Cancer Biol Med* 2017; 14: 281-286.
97. Zellweger M, Abdelnour-Berchtold E, Krueger T et al. Surgical treatment of pulmonary metastasis in colorectal cancer patients: Current practice and results. *Crit Rev Oncol Hematol* 2018; 127: 105-116.
98. Macherey S, Bruns C, Alakus H et al. [Lung Metastasectomy in Pulmonary Metastatic Colorectal Carcinoma]. *Zentralbl Chir* 2018; 143: 193-204.
99. Procaccio L, Bergamo F, Manai C et al. An overview on clinical, pathological and molecular features of lung metastases from colorectal cancer. *Expert Rev Respir Med* 2019; 13: 635-644.
100. Lemini R, Attwood K, Almeray T et al. Is metastasectomy a worthy option?-the role of surgery in metastatic colon cancer to liver and lungs. *J Gastrointest Oncol* 2019; 10: 1032-1048.
101. Li Y, Qin Y. Peri-operative chemotherapy for resectable colorectal lung metastasis: a systematic review and meta-analysis. *J Cancer Res Clin Oncol* 2020; 146: 545-553.
102. Gould MK, Kuschner WG, Rydzak CE et al. Test performance of positron emission tomography and computed tomography for mediastinal staging in patients with non-small-cell lung cancer: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 2003; 139: 879-892.
103. Chen H, Huang S, Zeng Q et al. A retrospective study analyzing missed diagnosis of lung metastases at their early stages on computed tomography. *J Thorac Dis* 2019; 11: 3360-3368.

104. Diederich S, Semik M, Lentschig MG et al. Helical CT of pulmonary nodules in patients with extrathoracic malignancy: CT-surgical correlation. *AJR Am J Roentgenol* 1999; 172: 353-360.
105. Margaritora S, Porziella V, D'Andrilli A et al. Pulmonary metastases: can accurate radiological evaluation avoid thoracotomic approach? *Eur J Cardiothorac Surg* 2002; 21: 1111-1114.
106. Parsons AM, Detterbeck FC, Parker LA. Accuracy of helical CT in the detection of pulmonary metastases: is intraoperative palpation still necessary? *Ann Thorac Surg* 2004; 78: 1910-1916; discussion 1916-1918.
107. 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: 1830-1836.
108. Cerfolio RJ, McCarty T, Bryant AS. Non-imaged pulmonary nodules discovered during thoracotomy for metastasectomy by lung palpation. *Eur J Cardiothorac Surg* 2009; 35: 786-791; discussion 791.
109. Cerfolio RJ, Bryant AS, McCarty TP, Minnich DJ. 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: 1696-1700; discussion 1700-1691.
110. Chung CC, Hsieh CC, Lee HC et al. Accuracy of helical computed tomography in the detection of pulmonary colorectal metastases. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011; 141: 1207-1212.
111. Zabaleta J, Aguinagalde B, Izquierdo JM et al. Determination of a low risk group for having metastatic nodules not detected by computed tomography scan in lung metastases surgery. *Arch Bronconeumol* 2013; 49: 518-522.
112. Guerrero F, Renaud S, Schaeffer M et al. Low Accuracy of Computed Tomography and Positron Emission Tomography to Detect Lung and Lymph Node Metastases of Colorectal Cancer. *Ann Thorac Surg* 2017; 104: 1194-1199.
113. Kumar NAN, Verma K, Shinde RS et al. Pulmonary metastasectomy of colorectal cancer origin: Evaluating process and outcomes. *J Surg Oncol* 2018; 118: 1292-1300.

114. Marron MC, Lora D, Gamez P et al. Agreement Between Computed Tomography and Pathologic Nodule Counts in Colorectal Lung Metastases. *Ann Thorac Surg* 2016; 101: 259-265.
115. Christoffersen MW, Bulut O, Jess P. The diagnostic value of indeterminate lung lesions on staging chest computed tomographies in patients with colorectal cancer. *Dan Med Bull* 2010; 57: A4093.
116. McQueen AS, Scott J. CT staging of colorectal cancer: what do you find in the chest? *Clin Radiol* 2012; 67: 352-358.
117. Nordholm-Carstensen A, Wille-Jorgensen PA, Jorgensen LN, Harling H. Indeterminate pulmonary nodules at colorectal cancer staging: a systematic review of predictive parameters for malignancy. *Ann Surg Oncol* 2013; 20: 4022-4030.
118. Nordholm-Carstensen A, Jorgensen LN, Wille-Jorgensen PA et al. Indeterminate pulmonary nodules in colorectal-cancer: do radiologists agree? *Ann Surg Oncol* 2015; 22: 543-549.
119. Robertson V, Neal CP, Jones M et al. Indeterminate Pulmonary Nodules in Resected Liver Metastases from Colorectal Cancer: A Comparison of Patient Outcomes. *World J Surg* 2017; 41: 1834-1839.
120. Embun R, Fiorentino F, Treasure T et al. Pulmonary metastasectomy in colorectal cancer: a prospective study of demography and clinical characteristics of 543 patients in the Spanish colorectal metastasectomy registry (GECMP-CCR). *BMJ Open* 2013; 3.
121. Jarabo JR, Gomez AM, Calatayud J et al. Combined Hepatic and Pulmonary Metastasectomies From Colorectal Carcinoma. Data From the Prospective Spanish Registry 2008-2010. *Arch Bronconeumol* 2018; 54: 189-197.
122. Benson AB, Venook AP, Al-Hawary MM et al. NCCN Guidelines Insights: Colon Cancer, Version 2.2018. *J Natl Compr Canc Netw* 2018; 16: 359-369.
123. Kruger M, Schmitto JD, Wiegmann B et al. Optimal timing of pulmonary metastasectomy--is a delayed operation beneficial or counterproductive? *Eur J Surg Oncol* 2014; 40: 1049-1055.
124. KS N. Thoracoscopy versus the open approach for resection of solitary pulmonary metastases. In M.K. F (ed) *Difficult decisions in thoracic surgery: an evidence-based approach*. Springer, London 2007; 151-157.

125. Patel A DMJ. Unilateral or bilateral approach for unilateral metastatic disease. In MK F (ed) *Difficult decisions in thoracic surgery: an evidence-based approach*. Springer, London 2007; 158-164.
126. Harbour R, Miller J. A new system for grading recommendations in evidence based guidelines. *BMJ* 2001; 323: 334-336.
127. Lo Faso F, Solaini L, Lembo R et al. Thoracoscopic lung metastasectomies: a 10-year, single-center experience. *Surg Endosc* 2013; 27: 1938-1944.
128. Higashiyama M, Tokunaga T, Nakagiri T et al. Pulmonary metastasectomy: outcomes and issues according to the type of surgical resection. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 2015; 63: 320-330.
129. Welter S, Theegarten D, Trarbach T et al. Safety distance in the resection of colorectal lung metastases: a prospective evaluation of satellite tumor cells with immunohistochemistry. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011; 141: 1218-1222.
130. Ripley RT, Downey RJ. Pulmonary metastasectomy. *J Surg Oncol* 2014; 109: 42-46.
131. Shiono S, Okumura T, Boku N et al. Outcomes of segmentectomy and wedge resection for pulmonary metastases from colorectal cancer. *Eur J Cardiothorac Surg* 2017; 51: 504-510.
132. Kondo H, Okumura T, Ohde Y, Nakagawa K. Surgical treatment for metastatic malignancies. Pulmonary metastasis: indications and outcomes. *Int J Clin Oncol* 2005; 10: 81-85.
133. Schirren J, Schirren M, Lampl L, Sponholz S. Surgery for pulmonary metastases: quo vadis? *Eur J Cardiothorac Surg* 2017; 51: 408-410.
134. Aberg T, Treasure T. Analysis of pulmonary metastasis as an indication for operation: an evidence-based approach. *Eur J Cardiothorac Surg* 2016; 50: 792-798.
135. Treasure T, Farewell V, Macbeth F et al. Pulmonary Metastasectomy versus Continued Active Monitoring in Colorectal Cancer (PulMiCC): a multicentre randomised clinical trial. *Trials* 2019; 20: 718.
136. Treasure T, Fallowfield L, Lees B. Pulmonary metastasectomy in colorectal cancer: the PulMiCC trial. *J Thorac Oncol* 2010; 5: S203-206.

137. Gomez-Espana MA, Gallego J, Gonzalez-Flores E et al. SEOM clinical guidelines for diagnosis and treatment of metastatic colorectal cancer (2018). *Clin Transl Oncol* 2019; 21: 46-54.
138. Belda Sanchis J, Prenafeta Claramunt N, Martinez Somolinos S, Figueroa Almanzar S. [Surgery of lung metastases]. *Arch Bronconeumol* 2011; 47 Suppl 3: 5-8.
139. Treasure T. Pulmonary metastasectomy for colorectal cancer: weak evidence and no randomised trials. *Eur J Cardiothorac Surg* 2008; 33: 300-302.
140. Nemeth T, Szabo Z, Pecszy B et al. Changes in the surgical treatment of pulmonary metastases during the last 12 years. *Orv Hetil* 2020; 161: 1215-1220.
141. Dettmerbeck FC, Grodzki T, Gleeson F, Robert JH. Imaging requirements in the practice of pulmonary metastasectomy. *J Thorac Oncol* 2010; 5: S134-139.
142. Johnston MR. Median sternotomy for resection of pulmonary metastases. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1983; 85: 516-522.
143. Roth JA, Pass HI, Wesley MN et al. Comparison of median sternotomy and thoracotomy for resection of pulmonary metastases in patients with adult soft-tissue sarcomas. *Ann Thorac Surg* 1986; 42: 134-138.
144. Kang MC, Kang CH, Lee HJ et al. Accuracy of 16-channel multi-detector row chest computed tomography with thin sections in the detection of metastatic pulmonary nodules. *Eur J Cardiothorac Surg* 2008; 33: 473-479.
145. Rusch VW. Pulmonary metastasectomy. Current indications. *Chest* 1995; 107: 322S-331S.
146. Mutsaerts EL, Zoetmulder FA, Meijer S et al. Outcome of thoracoscopic pulmonary metastasectomy evaluated by confirmatory thoracotomy. *Ann Thorac Surg* 2001; 72: 230-233.
147. Eckardt J, Licht PB. Thoracoscopic versus open pulmonary metastasectomy: a prospective, sequentially controlled study. *Chest* 2012; 142: 1598-1602.
148. Younes RN, Gross JL, Deheinzelin D. Surgical resection of unilateral lung metastases: is bilateral thoracotomy necessary? *World J Surg* 2002; 26: 1112-1116.

149. De Giacomo T, Rendina EA, Venuta F et al. Thoracoscopic resection of solitary lung metastases from colorectal cancer is a viable therapeutic option. *Chest* 1999; 115: 1441-1443.
150. Ambrogi V, Paci M, Pompeo E, Mineo TC. Transxiphoid video-assisted pulmonary metastasectomy: relevance of helical computed tomography occult lesions. *Ann Thorac Surg* 2000; 70: 1847-1852.
151. Mineo TC, Ambrogi V, Paci M et al. Transxiphoid bilateral palpation in video-assisted thoracoscopic lung metastasectomy. *Arch Surg* 2001; 136: 783-788.
152. Long H, Zheng Y, Situ D et al. Hand-assisted thoracoscopic surgery for bilateral lung metastasectomy through sternocostal triangle access. *Ann Thorac Surg* 2011; 91: 852-858.
153. Internullo E, Cassivi SD, Van Raemdonck D et al. Pulmonary metastasectomy: a survey of current practice amongst members of the European Society of Thoracic Surgeons. *J Thorac Oncol* 2008; 3: 1257-1266.
154. van Dorp M, Beck N, Steup WH, Schreurs WH. Surgical treatment of pulmonary metastases in the Netherlands: data from the Dutch Lung Cancer Audit for Surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2020.
155. Sonett JR. Pulmonary metastases: biologic and historical justification for VATS. Video assisted thoracic surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 1999; 16 Suppl 1: S13-15; discussion S15-16.
156. Perentes JY, Krueger T, Lovis A et al. Thoracoscopic resection of pulmonary metastasis: current practice and results. *Crit Rev Oncol Hematol* 2015; 95: 105-113.
157. Carballo M, Maish MS, Jaroszewski DE et al. Video-assisted thoracic surgery (VATS) for resection of metastatic adenocarcinoma as an acceptable alternative. *Surg Endosc* 2009; 23: 1947-1954.
158. Meng D, Fu L, Wang L et al. Video-assisted thoracoscopic surgery versus open thoracotomy in pulmonary metastasectomy: a meta-analysis of observational studies. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2016; 22: 200-206.
159. Hou Z, Zhang H, Gui L et al. Video-assisted thoracoscopic surgery versus open resection of lung metastases from colorectal cancer. *Int J Clin Exp Med* 2015; 8: 13571-13577.

160. Saisho S, Nakata M, Sawada S et al. Evaluation of video-assisted thoracoscopic surgery for pulmonary metastases: 11-years of experience. *Surg Endosc* 2009; 23: 55-61.
161. Nakas A, Klimatsidas MN, 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: 469-474.
162. Nakajima J, Takamoto S, Tanaka M et al. Thoracoscopic surgery and conventional open thoracotomy in metastatic lung cancer. *Surg Endosc* 2001; 15: 849-853.
163. Mutsaerts EL, Zoetmulder FA, Meijer S et al. Long term survival of thoracoscopic metastasectomy vs metastasectomy by thoracotomy in patients with a solitary pulmonary lesion. *Eur J Surg Oncol* 2002; 28: 864-868.
164. Nakajima J, Murakawa T, Fukami T, Takamoto S. Is thoracoscopic surgery justified to treat pulmonary metastasis from colorectal cancer? *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2008; 7: 212-216; discussion 216-217.
165. Koshi-ishi Y, Nakazato Y, Masui K et al. [Video-assisted thoracic surgery for pulmonary metastasis of colorectal cancer]. *Gan To Kagaku Ryoho* 2009; 36: 1256-1258.
166. Kondo R, Hamanaka K, Kawakami S et al. Benefits of video-assisted thoracic surgery for repeated pulmonary metastasectomy. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 2010; 58: 516-523.
167. Chao YK, Chang HC, Wu YC et al. Management of lung metastases from colorectal cancer: video-assisted thoracoscopic surgery versus thoracotomy--a case-matched study. *Thorac Cardiovasc Surg* 2012; 60: 398-404.
168. Sun F, Chen L, Shi M et al. Prognosis of video-assisted thoracoscopic pulmonary metastasectomy in patients with colorectal cancer lung metastases: an analysis of 154 cases. *Int J Colorectal Dis* 2017; 32: 897-905.
169. Erhunmwunsee L, D'Amico TA. Surgical management of pulmonary metastases. *Ann Thorac Surg* 2009; 88: 2052-2060.
170. Murakawa T, Sato H, Okumura S et al. Thoracoscopic surgery versus open surgery for lung metastases of colorectal cancer: a multi-institutional retrospective analysis using propensity score adjustmentdagger. *Eur J Cardiothorac Surg* 2017; 51: 1157-1163.

171. Ambrogi V, Sellitri F, Perroni G et al. Uniportal video-assisted thoracic surgery colorectal lung metastasectomy in non-intubated anesthesia. *J Thorac Dis* 2017; 9: 254-261.
172. Maeda R, Suda T, Hachimaru A et al. Video-Assisted Thoracoscopic Pulmonary Metastasectomy in Patients with Colorectal Cancer: A Recent 10-Year Single-Institution Experience. *World J Surg* 2016; 40: 1318-1323.
173. Cheang MY, Herle P, Pradhan N, Antippa P. Video-assisted thoracoscopic surgery versus open thoracotomy for pulmonary metastasectomy: a systematic review. *ANZ J Surg* 2015; 85: 408-413.
174. Gossot D, Radu C, Girard P et al. Resection of pulmonary metastases from sarcoma: can some patients benefit from a less invasive approach? *Ann Thorac Surg* 2009; 87: 238-243.
175. Prenafeta Claramunt N, Hwang D, de Perrot M et al. Incidence of Ipsilateral Side Recurrence After Open or VATS Resection of Colorectal Lung Metastases. *Ann Thorac Surg* 2020.
176. Onaitis MW, Petersen RP, Balderson SS et al. Thoracoscopic lobectomy is a safe and versatile procedure: experience with 500 consecutive patients. *Ann Surg* 2006; 244: 420-425.
177. Petersen RP, Pham D, Burfeind WR et al. Thoracoscopic lobectomy facilitates the delivery of chemotherapy after resection for lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2007; 83: 1245-1249; discussion 1250.
178. Meimarakis G, Angele MK, Schneider C et al. [Impact of systematic lymph node dissection in the resection of pulmonary metastases of solid extrapulmonary tumours]. *Zentralbl Chir* 2010; 135: 556-563.
179. 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: 167-172.
180. Mongil Poce R, Pages Navarrete C, Ruiz Navarrete JA et al. [Survival analysis of resection of lung metastases from colorectal cancer]. *Arch Bronconeumol* 2009; 45: 235-239.
181. Okumura S, Kondo H, Tsuboi M et al. Pulmonary resection for metastatic colorectal cancer: experiences with 159 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996; 112: 867-874.

182. Zanella A, Marchet A, Mainente P et al. Resection of pulmonary metastases from colorectal carcinoma. *Eur J Surg Oncol* 1997; 23: 424-427.
183. Ike H, Shimada H, Ohki S et al. Results of aggressive resection of lung metastases from colorectal carcinoma detected by intensive follow-up. *Dis Colon Rectum* 2002; 45: 468-473; discussion 473-465.
184. Kondo D, Goya T, Kondo H et al. [Surgical treatment in pulmonary metastases of colorectal cancer]. *Nihon Geka Gakkai Zasshi* 1989; 90: 75-81.
185. Maebeya S, Miyoshi S, Suzuma T et al. [Surgical resection of pulmonary metastases from colorectal cancer]. *Kyobu Geka* 1993; 46: 503-506.
186. Ohata M. [Surgical treatment for metastatic lung tumors--with special references to colorectal lung metastases]. *Hum Cell* 1993; 6: 88-93.
187. Shiono S, Ishii G, Nagai K et al. Predictive factors for local recurrence of resected colorectal lung metastases. *Ann Thorac Surg* 2005; 80: 1040-1045.
188. Lin BR, Chang TC, Lee YC et al. Pulmonary resection for colorectal cancer metastases: duration between cancer onset and lung metastasis as an important prognostic factor. *Ann Surg Oncol* 2009; 16: 1026-1032.
189. Higashiyama M, Kodama K, Takami K et al. Intraoperative lavage cytologic analysis of surgical margins as a predictor of local recurrence in pulmonary metastasectomy. *Arch Surg* 2002; 137: 469-474.
190. Chung JH, Lee SH, Yi E et al. Impact of resection margin length and tumor depth on the local recurrence after thoracoscopic pulmonary wedge resection of a single colorectal metastasis. *J Thorac Dis* 2019; 11: 1879-1887.
191. Nelson DB, Tayob N, Mitchell KG et al. Surgical margins and risk of local recurrence after wedge resection of colorectal pulmonary metastases. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2019; 157: 1648-1655.
192. Davini F, Ricciardi S, Zirafa CC et al. Lung metastasectomy after colorectal cancer: prognostic impact of resection margin on long term survival, a retrospective cohort study. *Int J Colorectal Dis* 2020; 35: 9-18.
193. Berry MF. Role of segmentectomy for pulmonary metastases. *Ann Cardiothorac Surg* 2014; 3: 176-182.
194. Renaud S, Seitlinger J, Lawati YA et al. Anatomical Resections Improve Survival Following Lung Metastasectomy of Colorectal Cancer Harboring KRAS Mutations. *Ann Surg* 2019; 270: 1170-1177.

195. Menna C, Berardi G, Tierno SM et al. Do Repeated Operations for Recurrent Colorectal Lung Metastases Result in Improved Survival? *Ann Thorac Surg* 2018; 106: 421-427.
196. Yang KM, Park IJ, Lee JL et al. Benefits of repeated resections for liver and lung metastases from colorectal cancer. *Asian J Surg* 2020; 43: 102-109.
197. Yoshimatsu K, Asaka S, Sano M et al. [Multiple Resections for Metastases from Colorectal Cancer]. *Gan To Kagaku Ryoho* 2018; 45: 100-102.
198. Bellier J, De Wolf J, Hebbar M et al. Repeated Resections of Hepatic and Pulmonary Metastases from Colorectal Cancer Provide Long-Term Survival. *World J Surg* 2018; 42: 1171-1179.
199. Sponholz S, Schirren M, Baldes N et al. Repeat resection for recurrent pulmonary metastasis of colorectal cancer. *Langenbecks Arch Surg* 2017; 402: 77-85.
200. Hishida T, Tsuboi M, Okumura T et al. Does Repeated Lung Resection Provide Long-Term Survival for Recurrent Pulmonary Metastases of Colorectal Cancer? Results of a Retrospective Japanese Multicenter Study. *Ann Thorac Surg* 2017; 103: 399-405.
201. Salah S, Watanabe K, Park JS et al. Repeated resection of colorectal cancer pulmonary oligometastases: pooled analysis and prognostic assessment. *Ann Surg Oncol* 2013; 20: 1955-1961.