

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN Y ESTUDIOS AVANZADOS  
DEPARTAMENTO DE ESTUDIOS AVANZADOS  
COORDINACIÓN DE LA ESPECIALIDAD EN CIRUGIA ONCOLOGICA  
DEPARTAMENTO DE EVALUACIÓN PROFESIONAL**



**“BENEFICIO ONCOLOGICO DE LA METASTASECTOMIA PULMONAR EN  
PACIENTES DEL CENTRO ONCOLOGICO ESTATAL ISSEMYM DEL 01 DE  
ENERO 2010 AL 31 DE DICIEMBRE DEL 2019”**

**INSTITUTO DE SEGURIDAD SOCIAL DEL ESTADO DE MEXICO Y MUNICIPIOS  
CENTRO ONCOLOGICO ESTATAL ISSEMYM**

**TESIS  
PARA OBTENER EL DIPLOMA DE POSGRADO DE LA ESPECIALIDAD EN  
CIRUGIA ONCOLOGICA**

**P R E S E N T A**

**M.C. Arturo Fimbres Barrón**

**DIRECTOR DE TESIS**

**E. EN C.ONC ANDRES BLANCO SALAZAR**

**REVISORES**

**E. EN C.ONC. ISAIAS PADILLA MOTA**

**E. EN C.ONC. JUAN MANUEL MEDINA CASTRO**

**E. EN C.ONC. ARMANDO EZAU PORRAS GONZALEZ**

**E. EN R.ONC. CRISTINA RODRIGUEZ ACOSTA**

**TOLUCA, ESTADO DE MEXICO, 2021**

## **TITULO**

**BENEFICIO ONCOLOGICO DE LA METASTASECTOMIA PULMONAR EN  
PACIENTES DEL CENTRO ONCOLOGICO ESTATAL ISSEMYM DEL 01 DE  
ENERO 2010 AL 31 DE DICIEMBRE DEL 2019**

## INDICE

• Resumen .....	4
• Marco teórico .....	5
• Planteamiento del problema... ..	13
• Justificación .....	14
• Hipótesis.....	15
• Objetivo.....	16
• Metodología .....	16
• Universo de trabajo.....	18
• Muestreo y tamaño de la muestra.....	18
• Criterios de inclusión, exclusión y eliminación .....	18
• Instrumento de investigación .....	19
• Diseño del análisis estadístico.....	19
• Implicaciones éticas... ..	19
• Organización.....	19
• Resultados .....	20
• Análisis de resultados .....	34
• Referencias bibliográficas .....	37

## RESUMEN

**Introducción:** La enfermedad metastásica es la principal causa de morbilidad y mortalidad en el cáncer, relacionándose como la causa principal de muerte hasta en el 90% de los casos. Los pulmones son un sitio común de enfermedad metastásica de distintas neoplasias, y esta puede localizarse en el propio parénquima, en las vías aéreas, en la pleura, en los ganglios linfáticos mediastinales o en la vasculatura pulmonar.

La metastasectomía pulmonar mediante medios quirúrgicos o no quirúrgicos es una opción aceptada como parte del tratamiento de la enfermedad oncológica que ofrece un importante beneficio en el desenlace de la enfermedad, sin embargo, la mayoría de los estudios disponibles la evidencia se deriva de pequeñas cohortes con un seguimiento corto.

**Objetivo:** Conocer el impacto oncológico basado en la sobrevida global y en el periodo libre de recurrencia de los pacientes intervenidos mediante metastasectomía pulmonar.

**Metodología:** Se aplicaron medidas de tendencia central para evaluación de las características de los pacientes y análisis de supervivencia mediante curvas de Kaplan Meyer

**Resultados:** Revisamos retrospectivamente 51 pacientes con diferentes tipos de tumor primario que se sometieron a metastasectomía pulmonar entre enero del 2010 y diciembre 2019. Se evaluaron variables demográficas, clínicas, quirúrgicas, la sobrevivencia global y la libre de recurrencia. La supervivencia global para la población en general fue de 156 meses (122.7-205.2, IC de 95%) en este sentido se encontró que los tumores ginecológicos presentaron una mejor sobrevivencia global de 187 meses (141.9-233.5, IC 95%), seguido por sarcoma con una sobrevivencia global de 141 meses (45.0-236.9 IC 95%), primario de riñón con una sobrevivencia global de 129.7 meses (93.3-166.1, IC 95%), colorrectal con una sobrevivencia global de 102.6 meses (88.4-116.8, IC 95%), primario de testículo 86.6 meses (66.2-107.07, IC 95%) y otros tumores, al evaluar la sobrevivencia libre de recurrencia se encontró que nuestra población mostro un periodo libre de enfermedad de 105 meses (80.5-129.56, IC 95%) al realizar el análisis por cada tumor primario que el tumor con mayor tiempo en el periodo libre de enfermedad fueron los tumores ginecológicos 84.273 meses (49.7-118.7, IC 95%), seguido por sarcoma 81.3 (20.6-141.9 IC 95%), renal 76.8 meses (41.3-112.4, IC 95%), testículo 73.7 meses (49.0-98.5, IC 95%), colorrectal 70.7 meses (45.4-96.14, IC 95%) y por ultimo otros tumores primarios con una sobrevivencia libre de enfermedad de 36.0 meses (0.0-85.8, IC 95%).

## MARCO TEORICO

### Introducción

La enfermedad metastásica es la principal causa de morbilidad y mortalidad en el cáncer, relacionándose como la causa principal de muerte hasta en el 90% de los casos (1). La palabra metástasis se define como la transferencia de la enfermedad de un órgano o tejido hacia otro no directamente conectado a este (2). Las células normales evolucionan progresivamente a un estado neoplásico adquiriendo distintas capacidades tumorogénicas y finalmente malignas; se describen 6 características principales que otorgan la capacidad de metástasis a una célula, las cuales son: inicio de señales proliferativas, evasión de supresores de crecimiento, invasión tisular, inmortalidad replicativa, angiogénesis y evasión de la apoptosis (3); lo anterior sucede gracias a una secuencia de pasos que sigue la célula, siendo estos: ingreso a la microcirculación (linfática y vascular), viaje a través del sistema microvascular hacia el tejido diana, supervivencia al microambiente del nuevo tejido e inicio de la proliferación celular y la colonización de este (4).

Los pulmones son un sitio común de enfermedad metastásica de distintas neoplasias, y esta puede localizarse en el propio parénquima, en las vías aéreas, en la pleura, en los ganglios linfáticos mediastinales o en la vasculatura pulmonar. La afección pulmonar por metástasis puede cursar de forma asintomática, o presentar síntomas inespecíficos como pérdida de peso o anorexia o síntomas pulmonares como tos crónica, hemoptisis, disnea u otros síntomas relacionados a la localización (5).

La metastasectomía pulmonar mediante medios quirúrgicos o no quirúrgicos es una opción aceptada como parte del tratamiento de la enfermedad, en la cual deben contemplarse distintas características individuales del paciente para considerarse candidato a dicho tratamiento. Los principios más aceptados que deben cumplirse para considerar elegible a un paciente para este tratamiento son: amplio conocimiento de la biología tumoral del cáncer primario, control del tumor primario, ausencia de enfermedad extratorácica y adecuada reserva cardiopulmonar (6); cumpliendo al menos los principios antes expuestos se puede considerar llevar a tratamiento mediante metastasectomía a un paciente. Los beneficios oncológicos como el impacto en la supervivencia libre de enfermedad y libre de progresión varían de acuerdo con el tipo de neoplasia primaria.

## **Aspectos generales**

Desde 1978 se describió el concepto de nicho de células madre, el cual es necesario para favorecer un microambiente especial para mantener a dichas células madre hematopoyéticas; dicho ambiente es requisito también en la enfermedad metastásica para mantener las células malignas viables en un nuevo tejido, el cual se presenta de forma previa al establecimiento de las nuevas células tumorales o previo al arribo de las mismas mediante señales endocrinas o paracrinas (7).

Existe evidencia de que los nichos de células madre bronco-alveolares, las cuales se localizan en las uniones de los ducto bronco-alveolares sobre el recubrimiento epitelial permiten la invasión por células tumorales, ya que una de las características peculiares de dicho nicho es su resistencia al naftaleno confiriendo esto resistencia a la apoptosis; de esta forma se facilita la invasión del espacio intersticial para iniciar la invasión tumoral. La formación de un nicho pre-metastásico es posible gracias a la liberación de factores de crecimiento y citocinas por el tumor primario que inicialmente permiten el reclutamiento de células de la médula ósea, células de clara y macrófagos alveolares hacia el nuevo nicho pre-metastásico. La secuencia de pasos iniciales incluye un estado inflamatorio, proceso que al incluir la movilización de glóbulos blancos aumenta la permeabilidad vascular, lo que conlleva a una alteración de la homeostasis de la respuesta inmune innata, desregulación de los ligandos endógenos, cambios en la matriz extra-celular y finalmente alteraciones en el microambiente del nicho celular. Una vez establecido un nicho pre-metastásico se establece un nicho viable para la diseminación tumoral mediante la liberación de diversos componentes de la matriz extracelular (8).

Los pulmones son el segundo sitio más común de metástasis, la cual resulta de la diseminación hematológica, linfática o trans-celómica del tumor primario. Los principales tumores primarios con predilección por afección pulmonar son el colorrectal, sarcomas, melanomas, tumores germinales, tumores renales y tumores de cabeza y cuello. En casos selectos de pacientes, la metastasectomía pulmonar ofrece una posibilidad de curación o control de la enfermedad, con un baja morbilidad y mortalidad. Dentro de los criterios más aceptados que debe cumplir un paciente para realizar dicho procedimiento están: control de la enfermedad primaria, ausencia de enfermedad metastásica extrapulmonar, tumor con posibilidad de resección completa y adecuada reserva cardiopulmonar postoperatoria (9).

Existe evidencia de que la metastasectomía pulmonar quirúrgica tiene un potencial curativo y aumenta el periodo libre de enfermedad entre el 20 y 40% a 5 años según distintas revisiones históricas (10).

## **Aspectos históricos**

En años previos no se aceptada la metastasectomía pulmonar como una opción de tratamiento, ya que en si la enfermedad metastásica se consideraba una enfermedad sistémica diseminada incontrolable. La primera resección pulmonar de una metástasis se realizó en 1855. Existe registro de una resección en bloque de un sarcoma de tejidos blandos de la pared del tórax en 1982; existen datos de otros reportes aislados en los años de 1927 y 1939 con malos resultados. No es sino hasta 1945 que Alexander y Haight una sobrevida de 3 años en 24 pacientes sometidos a metastasectomía pulmonar quirúrgica, iniciando de esta forma interés en la realización de dicho procedimiento. La era moderna de aceptación de la metastasectomía en general inicio en 1965 con Thomford y sus colegas quienes reportaron una sobrevida global a 5 años del 31% en los pacientes sometidos a dichos procedimiento; posteriormente vinieron otros autores como Joseph, Morton, McCormack y Martini en los años 70, iniciado desde entonces la aceptación del tratamiento quirúrgico de las metástasis pulmonares incluso en enfermedad múltiple y bilateral (11).

## **Epidemiología**

Desde 1992 se conformó el registro internacional de metástasis pulmonares con el claro objetivo de contar con una base de datos Europa y de estados unidos de América que permitiera el intercambio de información entre los principales centro de cirugía torácica, contar con una evaluación homogénea de los destinos tumores primarios con predilección por la afección metastásica pulmonar, definir los factores pronósticos, contar con un sistema de estadaje y definir las áreas de incertidumbre para la realización de estudios prospectivos que exploren las posibilidades quirúrgicas en distintos escenarios. Según el estudio de Pastorino (10) y colaboradores realizados entre 1991 y 1995 de 5206 pacientes basado en el registro de base de datos de 13 centros europeos, 4 centros estadounidenses y 1 centro canadiense, las metástasis pulmonares tienen un origen epitelial en el 43% de los casos, origen sarcomatoso en el 42%, de células germinales en el 7%, de melanomas en el 6% y 2% otros varios. Representando según el sexo por 2273 (43.6%) mujeres y 2932 (56.3%) hombres. Con una edad de presentación promedio de 42 años, con un rango de edad de presentación entre los 2 y 93 años. Los factores de riesgo reportados en los pacientes sometidos a metastasectomía son en relación con la presencia de tumores sincrónicos, el número de lesiones y el origen del tumor primario.

La información anterior está tomada únicamente de pacientes que se llevaron a tratamiento quirúrgico (ya sea completo o incompleto) y representa el análisis de dato más grande existente hasta la fecha; es obvio deducir que existe una mayor

proporción de pacientes con afección de dicha entidad clínica que no se encuentran registrados, por lo que saber su incidencia y prevalencia resulta casi imposible.

## **Patogénesis**

Desde 1889 Stephen Paget postulo la teoría del “suelo” y la “semilla” la cual de forma simplista describe la interacción entre una célula tumoral circulante y un microambiente favorable para su desarrollo en otro tejido receptor (12). Actualmente se conocen mecanismos con más precisión del comportamiento tumoral de acuerdo con el propio tumor primario. El proceso de diseminación metastásica inicia con el desencadenamiento de una cascada de pasos que sigue la célula tumoral para poder abandonar el tumor primario y viajar a distancia hacia otro órgano o tejido (13).

Normalmente los capilares pulmonares están recubiertos por una capa de células endoteliales rodeados por una membrana basal y células alveolares adyacentes; para que las células tumorales sean capaces de penetrar tal membrana requieren expresar algunos mediadores como SPARC, factor tumoral de crecimiento B, factor inducible de angiopietina 4, metaloproteasas MMP1 y MMP2, entre otros. La expresión de estos mediadores provoca la disociación de las barreras naturales de los capilares pulmonares y permite la extravasación de células tumorales hacia el interior. Posterior a la extravasación de células tumorales hacia el parénquima pulmonar, se desencadena una interacción estroma-tumor que estimulan diversas vías que permitirán el crecimiento de las células tumorales. Las células madre tumorales estimularan la matriz extracelular mediante la liberación de proteínas como la periostina vía fibroblastos para reclutar ligando WNT y a su vez estimular una señalización preferencial para permitir la colonización de más grupos de células tumorales (14). Existen diversos modelos que tratan de predecir los mecanismos de extravasación de células tumorales hacia los pulmones, entre estos destacan la extravasación de leucocitos durante un estado inflamatorio inicial, la destrucción de la pared capilar como fenómeno iniciador, la necroptosis endotelial entre otros (15).

## **Etiología**

Aunque son múltiples las neoplasias malignas que pueden generar metástasis pulmonares, según la revisión de Pastorino et. Al de 5206 pacientes, el 43% correspondía a tumores de origen epitelial, 42% sarcomas, 7% tumores de células germinales, 6% melanomas y 2% otros tipos. Posterior a la obtención de tejido para análisis y la determinación del origen tumoral es imprescindible la identificación de células bien diferenciadas acompañantes o en casos de células moderada o pocamente diferenciadas puede ser necesario recurrir a estudios de inmunohistoquímica.



Según algunas series y de acuerdo al sitio primario del tumor, se reportan incidencias de metástasis pulmonares hasta en el 25% de los pacientes con cáncer colorrectal, del 25 al 70% de los pacientes con sarcomas de tejidos blandos y óseos, del 2 al 11% de los pacientes con melanoma, hasta el 16% en tumores renales, en tumores de células escamosas en cabeza y cuello entre el 10 y 40% y en tumores germinales hasta el 50%, esto por mencionar algunos de los más comunes. (16)

### **Presentación clínica**

Los pacientes pueden cursar asintomáticos o sintomáticos y dichas manifestaciones clínicas suelen ser inespecíficas y están relacionados con la localización del tumor, la afección a órganos adyacentes o la asociación con síndromes paraneoplásicos. Los síntomas iniciales suelen ser tos productiva o no productiva, disnea, hemoptisis, alteraciones electrolíticas; otros síntomas acompañantes suelen ser el vómito (20%), dolor lumbar (25%), anorexia (20%) y dolor hacia el hombro (17%). La exploración física puede ser normal o encontrar algunos síntomas a la auscultación como sibilancias, chasquidos o hipoventilación en casos de derrames asociados (17).

### **Estudios diagnósticos**

La detección inicial de uno o varios nódulos pulmonares puede suceder en distintos escenarios clínicos y en estudios radiográficos iniciales como una radiografía o tomografía de tórax realizada sin alguna circunstancia particular o ante el escenario de sospecha clínica. Las características radiográficas encontradas en pacientes con metástasis pulmonares pueden tener algunas variaciones, la más común corresponden a nódulos múltiples con diversas formas, tamaños y sin un patrón de localización anatómica definida, donde el diagnóstico diferencial se hace con enfermedades infecciosas bacterianas o fúngicas y otras enfermedades inflamatorias no infecciosas como sarcoidosis o granulomatosis por mencionar algunas. Otro hallazgo puede ser una carcinomatosis linfagítica asociado a adenopatías hiliares y derrame pleural, donde el diagnóstico diferencial se realiza con sarcoidosis, silicosis o neumoconiosis. Y por último Ocasionalmente pueden presentarse como nódulos solitarios, cavitados o calcificados con aun más diagnósticos diferenciales (18).

La radiografía simple de tórax es el estudio realizado de forma inicial con alto beneficio costo-efectivo, pero una baja sensibilidad para la detección de lesiones menores a 5mm, por esta razón la tomografía helicoidal o multiplanar de tórax es la siguiente opción con una sensibilidad entre el 72% al 97% en nódulos de hasta 3mm cuando se realizan cortes de 5mm. La resonancia magnética no es imprescindible en la evaluación de las metástasis pulmonares, únicamente estaría indicada ante la

invasión a grandes vasos, pared torácica o cámaras cardíacas. El PET, aunque con una sensibilidad mayor a la tomografía, hasta el momento no juega un papel necesario en la evaluación de esta entidad (19).

Otros estudios que pueden realizarse en la evaluación de un nódulo pulmonar con sospecha de enfermedad metastásica son la biopsia por tomografía, el ultrasonido Endo bronquial sobre todo en localizaciones centrales o la mediastinoscopia con la intención de obtener tejido que permita el análisis citológico, inmunohistoquímico o genético.

## **Tratamientos**

Antes que nada, es necesario aclarar que la enfermedad metastásica pulmonar es una entidad clínica heterogénea, ya que los resultados en las distintas opciones de tratamiento varían en función de la neoplasia primaria y además está influenciado y delimitado por las condiciones clínicas del paciente.

El tratamiento quirúrgico es la primera opción de tratamiento en las metástasis pulmonares de pacientes con adecuada condición física y función pulmonar ya que la resección quirúrgica completa impacta directamente en la sobrevida, sin embargo, existen también otras opciones de tratamiento como es la quimioterapia sistémica, la quimioterapia regional, la inmunoterapia, las terapias ablativas por radiofrecuencia o la radioterapia. A continuación, se desglosan las indicaciones y resultados de cada una de estas.

**Quimioterapia sistémica:** ante la gran mayoría de los escenarios clínicos de metástasis pulmonares, la quimioterapia no suele ser una modalidad curativa, salvo algunos casos de cáncer germinal de testículo. Existen diversos regímenes y esquemas de administración de drogas quimioterapéuticas en relación a la neoplasia primaria causante de la enfermedad metastásica, pudiendo ser tratados los pacientes con quimioterapia preoperatoria con la finalidad de obtener una reducción del volumen tumoral y posteriormente llevar a estos pacientes a cirugía, como suele ser el caso de los osteosarcomas; de igual forma existen esquemas de aplicación adyuvante posterior al tratamiento quirúrgico que impactan en la sobrevida libre de enfermedad junto a la cirugía; y finalmente existe la modalidad paliativa con finalidad de paliación sintomática (20).

**Quimioterapia regional:** El concepto de quimioterapia regional hace alusión a la administración directa de diversas drogas citotóxicas directamente sobre el sitio afectado, bajo los argumentos de lograr mayores concentraciones farmacológicas en el sitio y reducir los efectos adversos en comparación con la quimioterapia sistémica. Suelen utilizarse distintos agentes quimioterapéuticos como la mitomicina C, el cisplatino, la gemcitabina y la doxorubicina; y estos a su vez suelen asociarse

a embolizantes como el lipiodol o microesferas degradables. Existen a su vez distintas técnicas asociadas a esta opción terapéutica como lo es la quimio embolización arterial, la infusión arterial bronquial, la infusión pulmonar aislada y la sufusión pulmonar. Aunque esta opción terapéutica puede ser adecuada en algún pequeño subgrupo de pacientes, no existen lineamientos claros sobre su aplicación ni beneficio claro demostrado en estudios prospectivos aleatorizados (21).

***Inmunoterapia:*** Tiene la finalidad de estimular el sistema inmune y una aplicación prometedora sobre la expresión de antígenos inmunogénicos en diversos tumores, los cuales pueden administrarse mediante vacunas o formas inhaladas y aunque los resultados son alentadores, se requiere aun investigación sobre la aplicación ante este escenario en cuestión (20)

***Radioterapia:*** La aplicación de radioterapia externa esta descrita como una opción adecuada en el tratamiento paliativo de la enfermedad metastásica pulmonar, con una relativa baja incidencia de efectos adversos. Los beneficios reportados en algunos estudios son sobre todo en la hemoptisis, la tos y el dolor torácico. Aunque no se encuentra estandarizada su utilización, es una opción más a considerar en el tratamiento multidisciplinario de esta afección (22).

***Ablación por radiofrecuencia:*** Ante el escenario de un paciente con lesiones irresecables mediante medios quirúrgicos, con varias comorbilidades asociadas y una limitada reserva pulmonar, la ablación con radiofrecuencia puede ser una opción de tratamiento. Esta modalidad terapéutica consiste en una técnica mínimamente invasiva guiada por estudios de imagen, donde se aplica radiofrecuencia directamente sobre la metástasis, los resultados reportados por diversas series son diversos, pero con beneficios sobre la supervivencia, por lo que es una opción a considerar en pacientes no candidatos a cirugía (23).

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

Los pulmones son el segundo sitio de enfermedad metastásica, las cuales pueden provenir del mismo pulmón o más comúnmente de otro órgano vía hematológica, linfática o transcelómica. El cáncer colorrectal, los sarcomas de tejidos blandos y óseos, los tumores de cabeza y cuello, los melanomas, los tumores de células germinales y los tumores de origen genitourinario representan la gran mayoría de tumores primarios con capacidad de provocar enfermedad metastásica hacia el pulmón.

En los casos seleccionados, la metastasectomía pulmonar mediante resección quirúrgica completa con márgenes negativos ofrece una oportunidad de curación de la enfermedad o control de ésta prolongando la supervivencia global y el periodo libre de recurrencia, y en este último escenario aún existen posibilidades de reintervención con la finalidad de prolongar aún más los resultados oncológicos.

Dentro de los criterios más aceptados por las distintas sociedades internacionales que tratan este tipo de escenario clínico, se encuentran los pacientes con un adecuado estado funcional, con control del tumor primario, sin presencia de enfermedad diseminada y con una adecuada reserva cardiopulmonar residual.

Según las revisiones históricas sobre los resultados oncológicos de la metastasectomía pulmonar se logra obtener tasas de supervivencia a 5 años entre el 20 y 40 %.

El tratamiento de la enfermedad metastásica pulmonar debe ser evaluado por un grupo interdisciplinario que cuente con todas las opciones de tratamiento disponibles y sea capaz de aplicarlo a las particularidades de cada paciente; en nuestro hospital no se encuentra bien estandarizado la aplicación de la metastasectomía pulmonar, por lo que surgió la siguiente pregunta:

¿Cuál es el beneficio oncológico reflejado en la supervivencia global y el periodo libre de recurrencia de los pacientes sometidos a metastasectomía pulmonar en el centro oncológico estatal ISSEMyM?

## **JUSTIFICACION**

El tratamiento quirúrgico de las metástasis pulmonares ofrece la mejor opción terapéutica a los pacientes que son candidatos al mismo. Ya que está demostrado que impacta directamente en la sobrevida global de los pacientes y en el periodo libre de recurrencia, y en este último escenario aun permite reintervenciones hasta por 4 ocasiones más según la evidencia actual; todo esto soportado con la baja morbilidad y mortalidad asociada al procedimiento y aunque hasta los tiempos actuales no se tienen datos concretos sobre la superioridad entre uno y otro de los abordajes disponibles, siendo estos cirugía abierta contra cirugía mínimamente invasiva; lo que bien es cierto es que la aplicación de las nuevas tecnologías como el uso de energía avanzada, grapas quirúrgicas, sistemas de drenaje torácico permitirán aún más el desarrollo posterior en la obtención de mejores resultados como el tiempo quirúrgico, el sangrado y las complicaciones postoperatorias.

## **HIPOTESIS**

- La metastasectomía pulmonar confiere un beneficio oncológico reflejado en la sobrevida global y en el periodo libre de enfermedad en los pacientes tratados en el centro oncológico estatal ISSEMYM en el periodo de tiempo entre el 1 de enero del 2010 y el 31 de diciembre del 2019.

## **OBJETIVOS**

### **General:**

- Conocer el impacto oncológico basado en la sobrevida global y en el periodo libre de recurrencia de los pacientes intervenidos mediante metastasectomía pulmonar.

### **Específicos:**

- Desglosar las características clínicas de los pacientes de acuerdo con el origen de la neoplasia primaria.
- Comparar los resultados oncológicos de sobrevida global y periodo libre de recurrencia tras el tratamiento quirúrgico con lo reportado en la literatura nacional e internacional.
- Conocer las complicaciones postquirúrgicas mediatas e inmediatas de los pacientes intervenido mediante cirugía abierta y cirugía mínimamente invasiva.
- Analizar las diferencias oncológicas entre las dos distintas modalidades de tratamiento quirúrgico aplicadas en este centro oncológico.

## **METODOLOGIA**

### ***Diseño de estudio***

- Estudio retrospectivo, observacional, descriptivo y transversal.

## Operacionalización de variables

Variables	Definición teórica	Definición operacional	Nivel de medición	Indicadores
Sexo	Condición fenotípica que diferencia hombre y mujer	Condición orgánica femenina o masculina	Cualitativa nominal	1) Femenino 2) Masculino
Edad	Tiempo de vida de una persona expresada en años	Conjunto de personas agrupadas de acuerdo con el intervalo de tiempo desde el nacimiento hasta la fecha actual	Cualitativa estratificada	1) 18-27 años 2) 28-37 años 3) 38-47 años 4) 48-57 años 5) > 58 años
Sitio de tumor primario	Localización anatómica del tumor primario	Órgano de origen de la neoplasia primaria	Cualitativa nominal politómica	1) Tumores colorrectales 2) Sarcomas 3) Tumores germinales 4) Melanoma 5) Tumores genitourinarios 6) Otros
Características radiológicas	Conjunto de cualidades identificada mediante un instrumento que utiliza rayos X	Elementos o cualidades distintivas de la naturaleza del parénquima pulmonar normal	Cualitativa estratificada	1) Baja sospecha malignidad 2) Alta sospecha de malignidad
Tipo de intervención quirúrgica	Tipo de abordaje quirúrgico realizado para la resección metastásica	Abordaje por toracotomía abierta o cirugía de mínima invasión asistida por video	Cualitativa nominal dicotómica	1) toracotomía abierta 2) cirugía mínimamente invasiva
Duración de la intervención quirúrgica	Tiempo transcurrido entre el inicio del abordaje quirúrgico y el termino del mismo	Tiempo en minutos entre la apertura de la piel y la colocación del último punto de sutura.	Variable cuantitativa continua	1) 0-60 minutos 2) 61-120 minutos 3) > 120 minutos
Complicaciones postquirúrgicas	Eventualidad que ocurre en el curso previsto de un procedimiento quirúrgico con respuesta local o sistémica.	Cualquier alteración respecto al curso previsto en la respuesta local o sistémica del paciente sometido a un procedimiento quirúrgico	Variable cuantitativa discreta	1) Sangrado 2) neumotórax 3) Fístulas broncopleurales 4) Complicaciones respiratorias 5) Infección de sitio quirúrgico 6) reintervención 7) Muerte
Resultado histopatológico definitivo	Documento que contiene el resultado definitivo análisis microscópico del tejido resecado	Hoja informativa que contiene el diagnóstico posterior a la evaluación por un patólogo de la pieza quirúrgica.	Cualitativa nominal	1) Maligno 2) no maligno
Sobrevida global	Tiempo transcurrido desde la cirugía hasta el fallecimiento	Es el porcentaje de pacientes que siguen vivos transcurrido un período de tiempo definido desde que comenzó el tratamiento	Cuantitativa continua	1) < 6 meses 2) 6-12 meses 3) 12-24 meses 4) 15-36 meses 5) 27-48 meses



				6) 49-60 meses 7) > 61 meses
Periodo libre de enfermedad	Tiempo transcurrido desde la cirugía hasta la identificación de una o varias lesiones pulmonares nuevas.	tiempo transcurrido desde la desaparición de la evidencia clínica, radiológica y analítica de la <b>enfermedad</b> tumoral, hasta la recurrencia de la misma	Cuantitativa continua	1) < 6 meses 2) 6-12 meses 3) 12-24 meses 4) 15-36 meses 5) 27-48 meses 6) 49-60 meses 7) > 61 meses

## Universo de trabajo

- Todos los expedientes de los pacientes operados de metastasectomía pulmonar en el periodo de tiempo comprendido entre el 1 de enero del 2010 y el 31 de diciembre del 2019 en el centro oncológico estatal ISSEMYM.

## Muestra

Expedientes de pacientes con diagnóstico de metástasis pulmonares con primario de origen de cualquier sitio, que hayan sido intervenidos mediante metastasectomía pulmonar ya sea por cirugía abierta o mínimamente invasiva en un periodo de tiempo de 10 años, comprendido entre el 1 de enero del 2010 y el 31 de diciembre del 2019.

### ***Criterios de inclusión:***

- Pacientes con diagnóstico de metástasis pulmonares con primario de cualquier origen candidatos a tratamiento quirúrgico.
- Pacientes sexo femenino y masculino mayores de 18 años
- Pacientes que hayan sido intervenidos en el centro oncológico estatal Issemym en el periodo de tiempo comprendido entre el 1 de enero del 2010 y el 31 de diciembre del 2019 mediante metastasectomía pulmonar por toracotomía o por cirugía de mínima invasión.
- Pacientes que hayan tenido un seguimiento postquirúrgico en la consulta externa donde se haya identificado el tiempo de recaída y el fallecimiento.
- Pacientes que cuenten con expediente completo

### ***Criterios de exclusión:***

- Pacientes que no hayan tenido un seguimiento postquirúrgico por razones ajenas al deceso.

### ***Criterios de eliminación:***

- Expedientes extraviados

**Instrumento de investigación:**

- Hoja de recolección de datos de Microsoft Excel con la inclusión de las variables previamente descritas.

**Desarrollo del proyecto:**

- Se realizó recolección de datos de los expedientes clínicos de los pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión con el apoyo de una hoja de datos de Microsoft Excel, para posteriormente realizar el análisis estadístico en el programa IBM SPSS versión 20 y de esta forma obtener gráficas y tablas en relación con los resultados obtenidos.

**Límite de espacio y tiempo:**

- Este estudio se realizó en el centro oncológico estatal Issemym durante el año 2020, mediante revisión de los expedientes clínicos de los pacientes sometidos a metastasectomía pulmonar en el periodo de tiempo comprendido entre el 1 de enero del 2010 y el 31 de diciembre del 2019, en Toluca de Lerdo estado de México.

**Análisis estadístico:**

- Se aplicaron medidas de tendencia central para evaluación de las características de los pacientes y análisis de supervivencia mediante curvas de Kaplan Meyer

**Implicaciones éticas:**

- Estudio retrospectivo sin implicaciones éticas, realizado de acuerdo a las normas contempladas en la ley general de salud en materia de investigación y los estatutos de confidencialidad que en ella se albergan.

**Organización:**

- El presente trabajo corrió a cargo del residente de tercer año de la subespecialidad de cirugía oncológica Arturo Fimbres Barrón en el centro oncológico estatal Issemym con asesoramiento del M.C Andrés Blanco Salazar, subespecialista en cirugía oncológica.

**Presupuesto y financiamiento:**

- Recursos propios del investigador

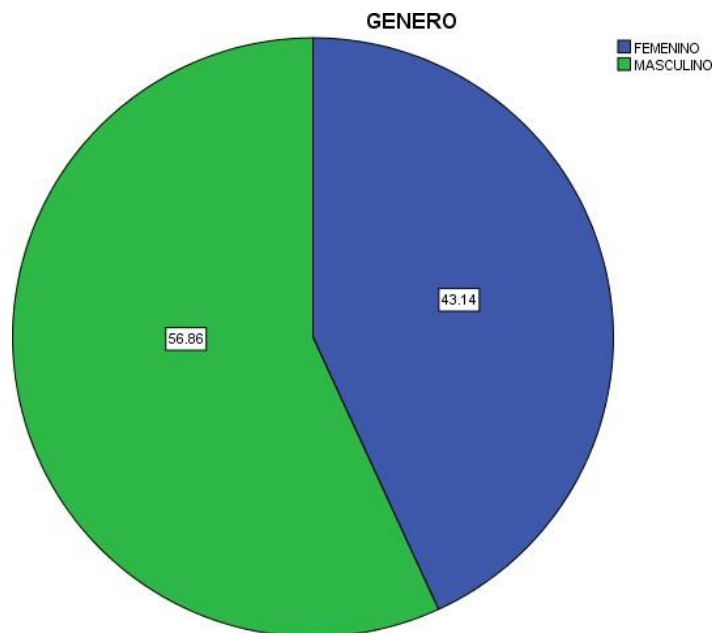
## RESULTADOS

Desde enero 2010 al 31 de diciembre del 2019 se registraron un total 56 pacientes con diagnóstico oncológico que fueron sometidos a metastasectomía pulmonar, de los cuales se excluyeron 5 por no contar con el expediente físico ni electrónico para recabar los datos necesarios para este estudio: teniendo por lo tanto 51 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión mencionados con anterioridad.

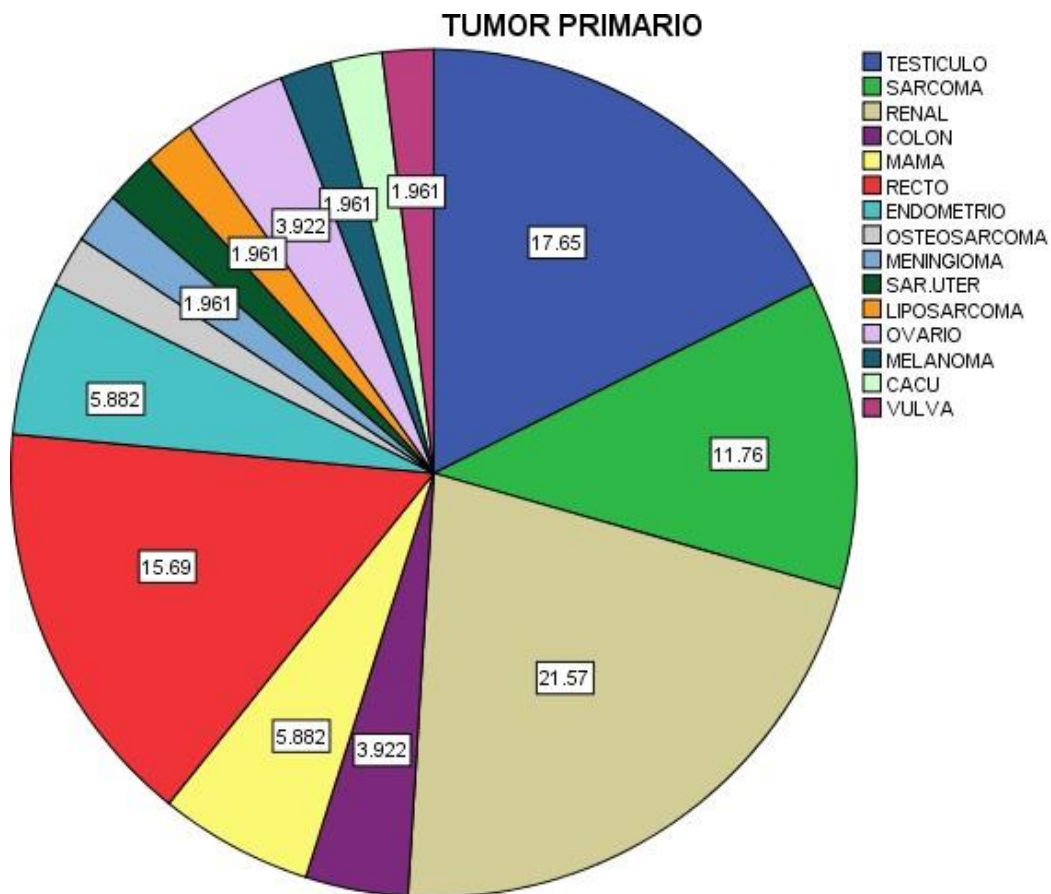
En los 51 pacientes analizados el promedio de edad fue de 47.31 años  $\pm$  13.78, con un mínimo de 18 años y un máximo de 76 años (Tabla 1).

	<b>N</b>	<b>Mínimo</b>	<b>Máximo</b>	<b>Promedio</b>
<b>Edad</b>	51	18	76	47.31

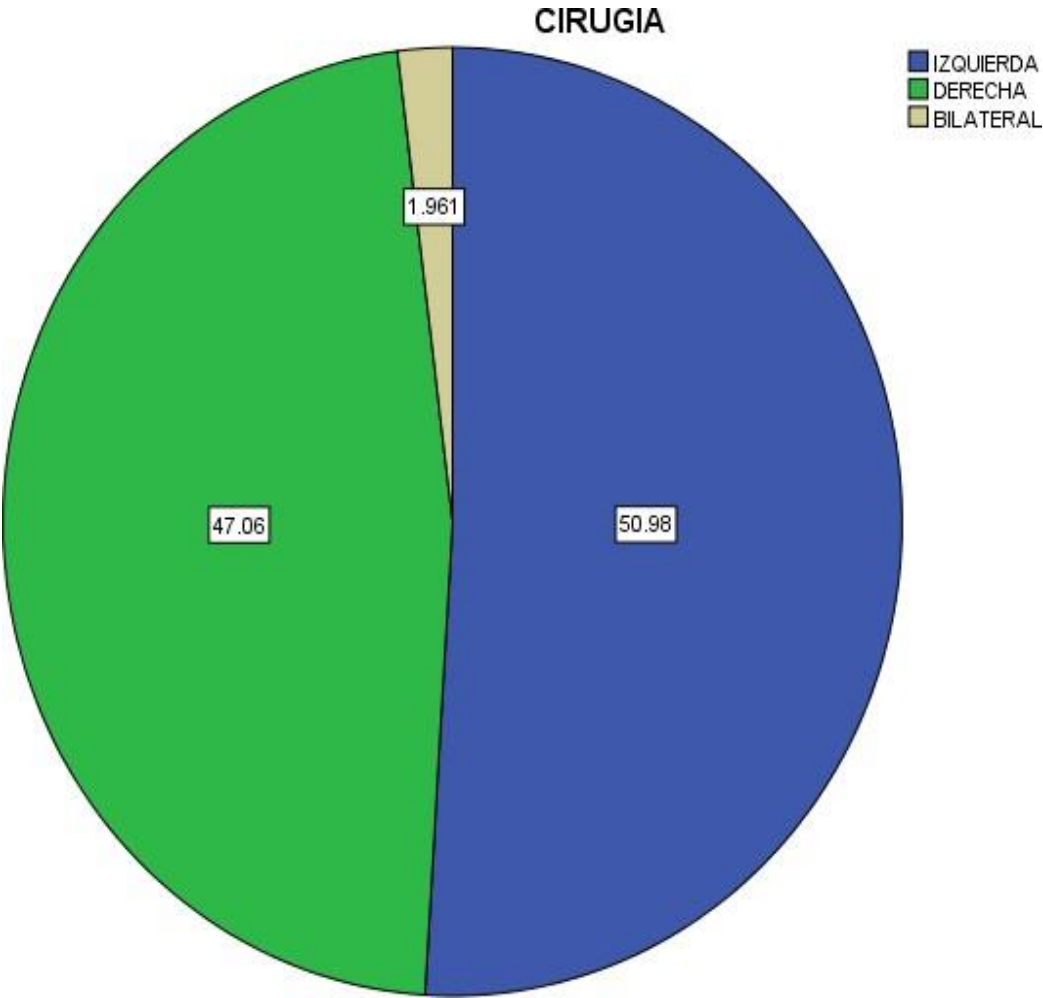
De la población estudiada el 56.9 % es decir 29 pacientes fueron del género masculino y 43.1 %, 22 pacientes del género femenino (Grafico 1).



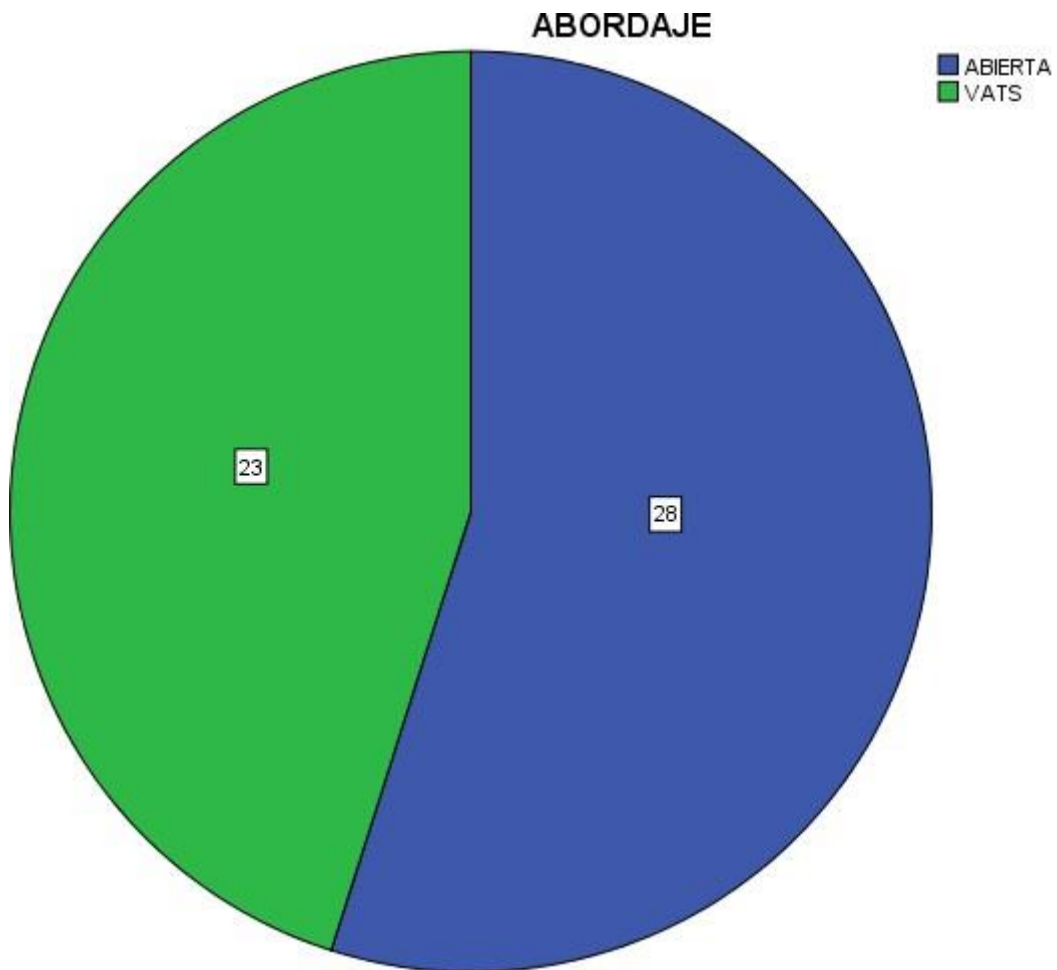
Respecto a la distribución de acuerdo al tumor primario, se encontró que 9 (17.6%) pacientes correspondía a testículo, 8 (11.8%) sarcoma, 11 (21.6%) riñón, 2 (3.9%) colon y ovario, 3 (5.9%) mama y endometrio, 8 (15.7 %) recto y 1 (1.96%) en osteosarcoma, meningioma, sarcoma uterino, liposarcoma, melanoma, CACU y vulva (Grafico 2)



Se analizó el lado en el cual se llevó a cabo la cirugía, observando que de los 51 pacientes estudiados a 26 (51.0%) se les realizó la intervención quirúrgica en el lado izquierdo, 24 (47.1%) en el lado derecho y solo en un paciente se realizó de manera bilateral (1.96%)



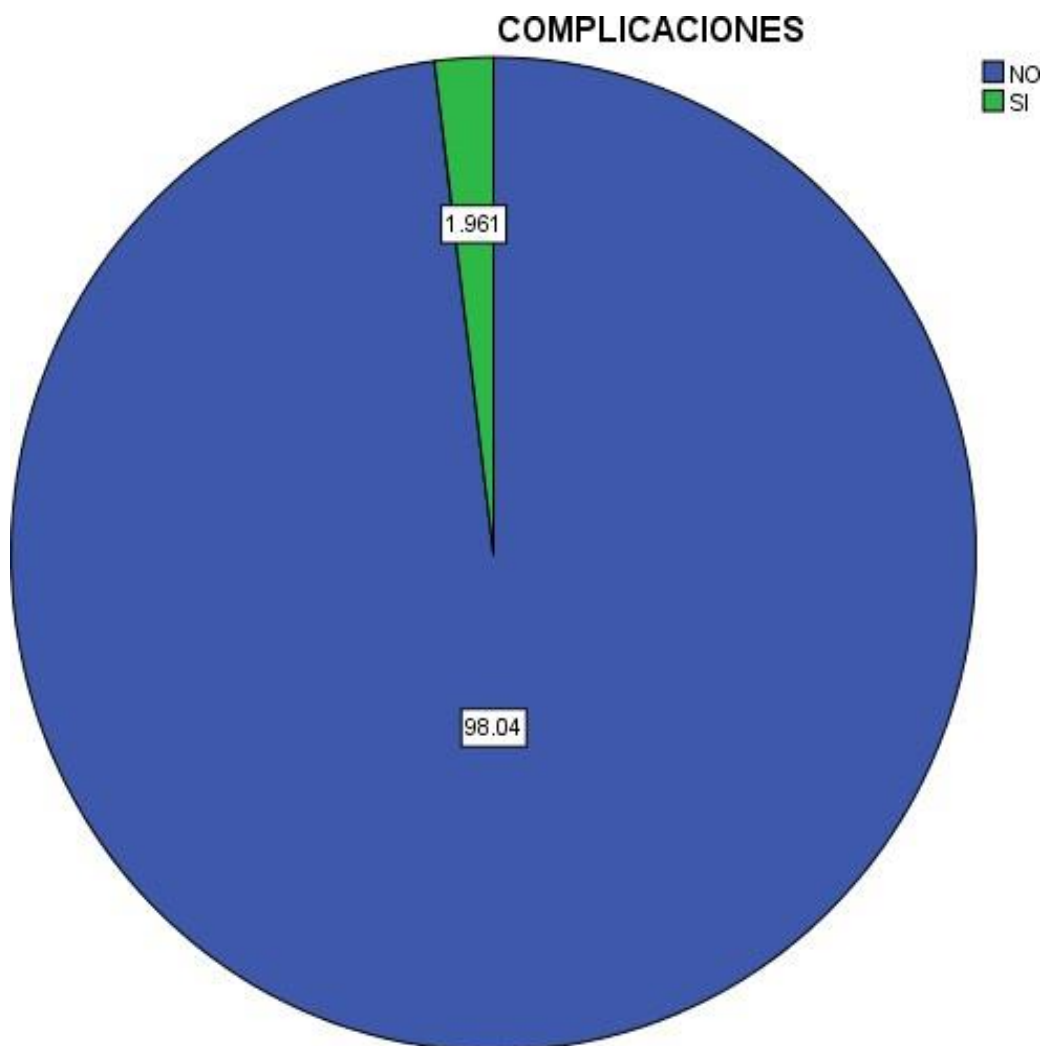
En cuanto al tipo de abordaje quirúrgico en nuestra población estudiada, se encontró que al 54.9% de los pacientes se les realizó una cirugía abierta, y al 45.1% de los pacientes con VATS.



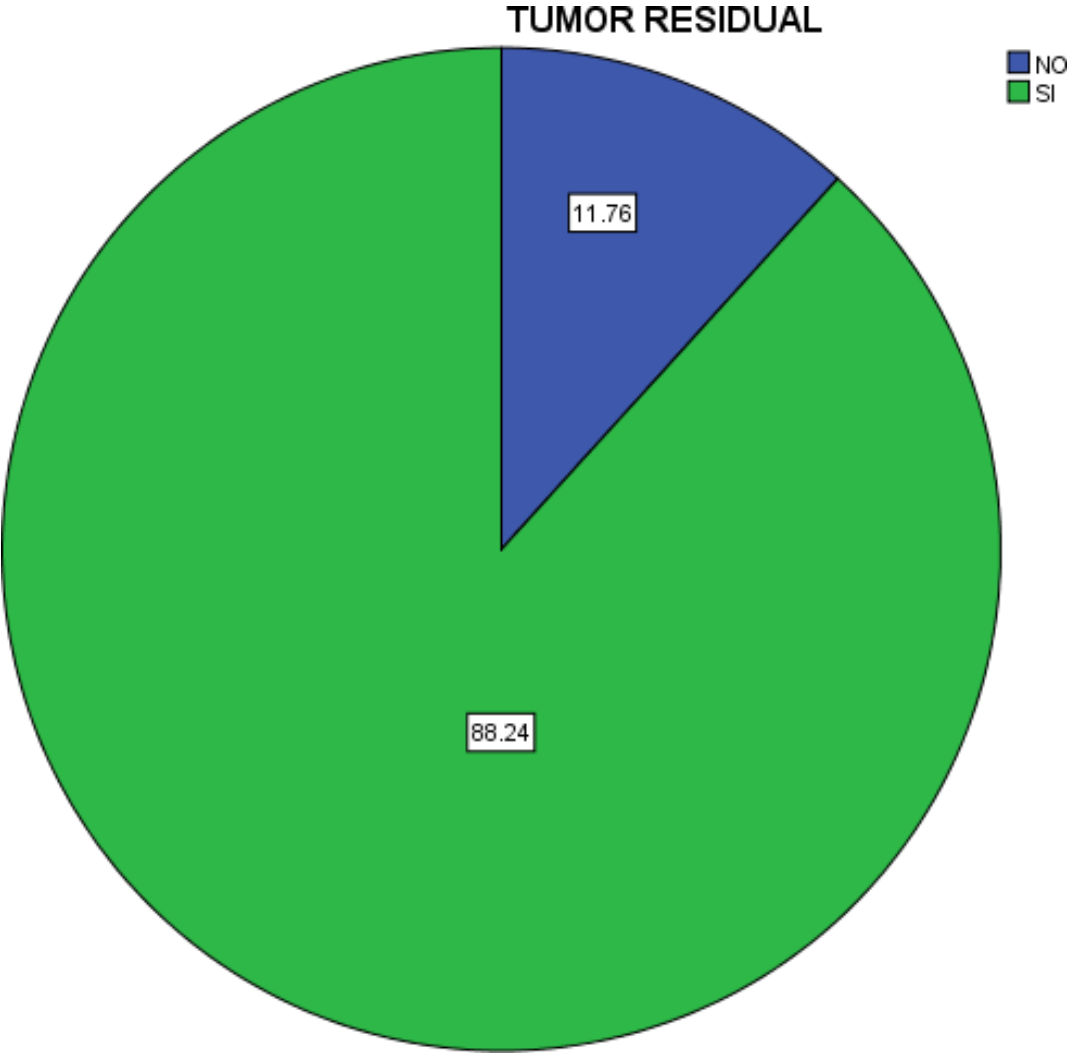
En los 51 pacientes analizados, la cirugía se llevó a cabo en un promedio de tiempo de 143 minutos  $\pm$  86.03, la pérdida de sangre media fue de 183.6 (**Tabla 2**).

Duración de cirugía- Pérdida de sangre					
	N	Mínimo	Máximo	Media	D.S
Duración (MIN)	51	47	369	143.90	86.034
Sangrado (ML)	51	5.0	1000.0	183.627	230.6493

Las complicaciones relacionadas con la metastasectomía pulmonar observada en nuestra población solo se presentaron en un paciente del total de la población.

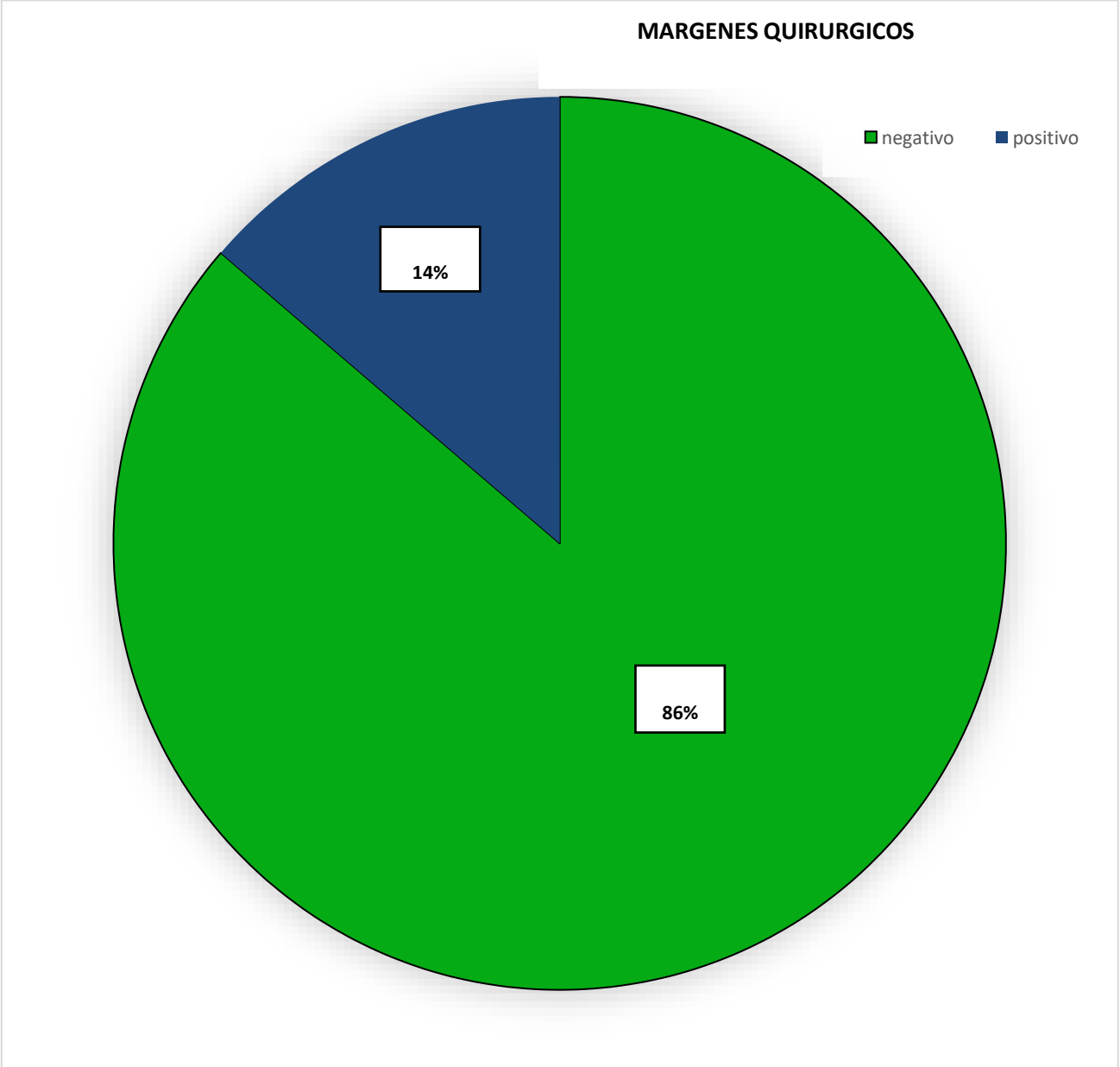


Se analizó también el número de pacientes que presentaron tumor residual, encontrando que el 88.2 % (45 casos) presento positividad del tumor residual y 11.6% (6 casos) no presentaron tumor residual.

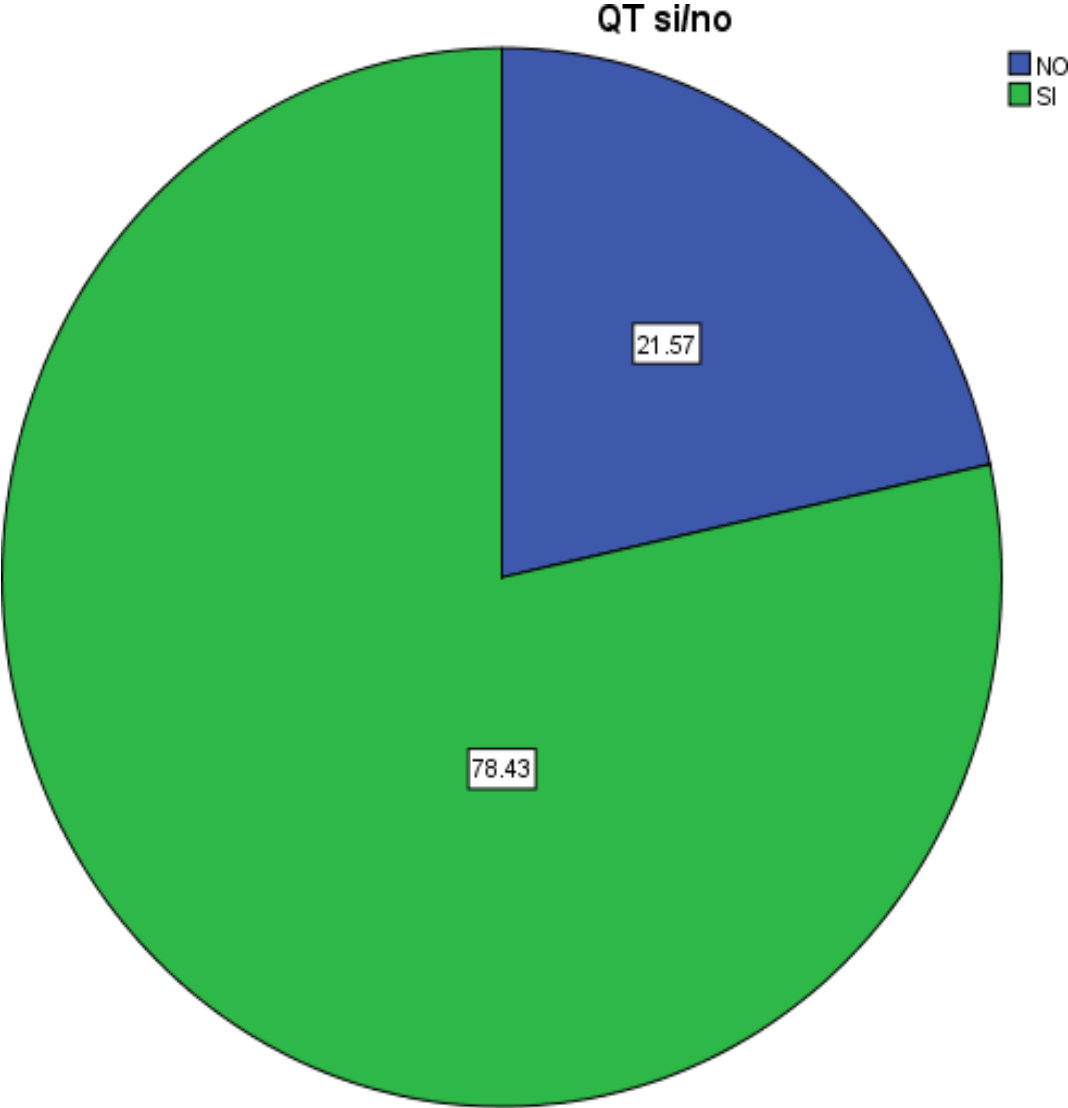




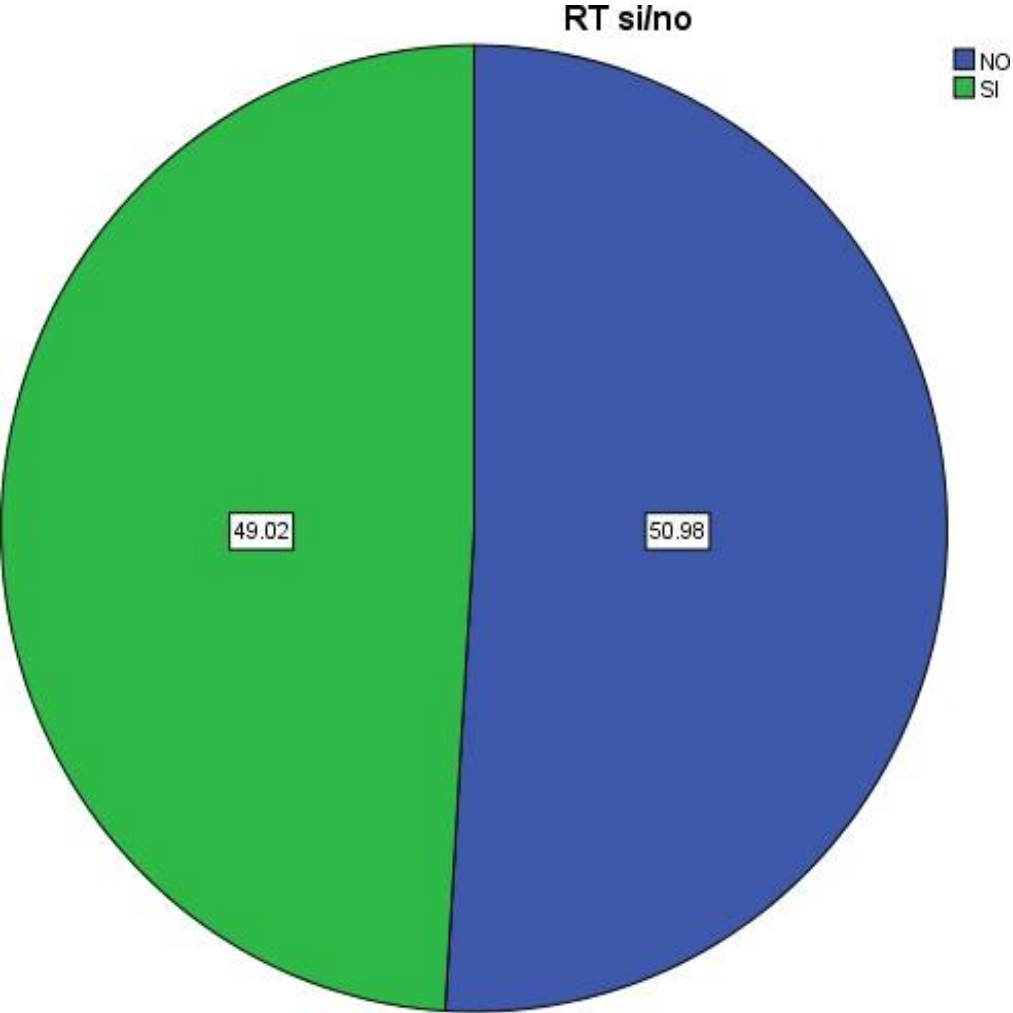
De los 51 pacientes estudiados, en 44 (86.3%) pacientes se reportó márgenes quirúrgicos negativos y en 7 (14.0%) pacientes se reportó como positivo los márgenes quirúrgicos post-resección.



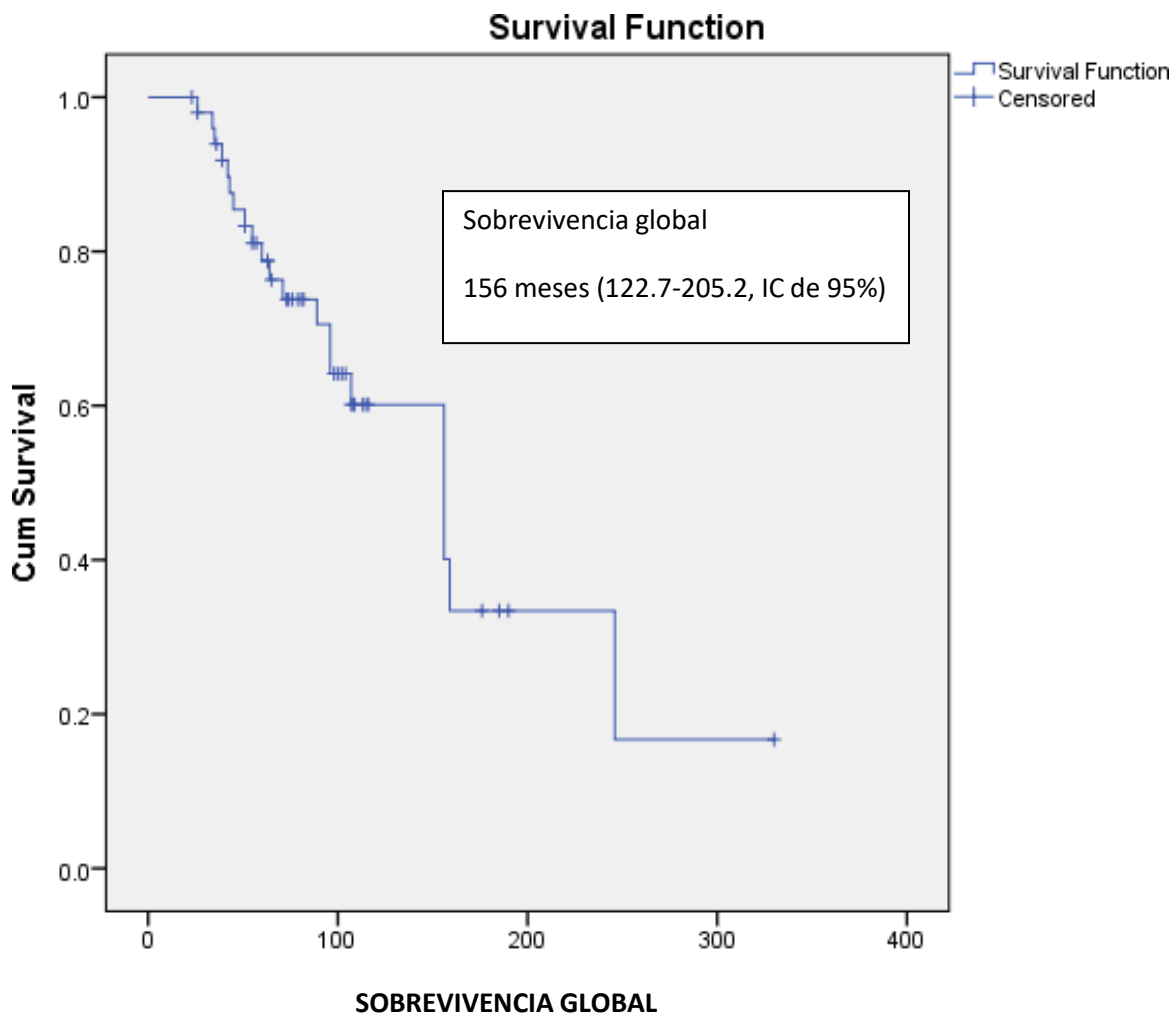
En cuanto a los pacientes que recibieron tratamiento quimioterápico, se encontró que 40 pacientes (75.4%) recibieron quimioterapia y 11 pacientes (21.5%) no recibieron dicho tratamiento.



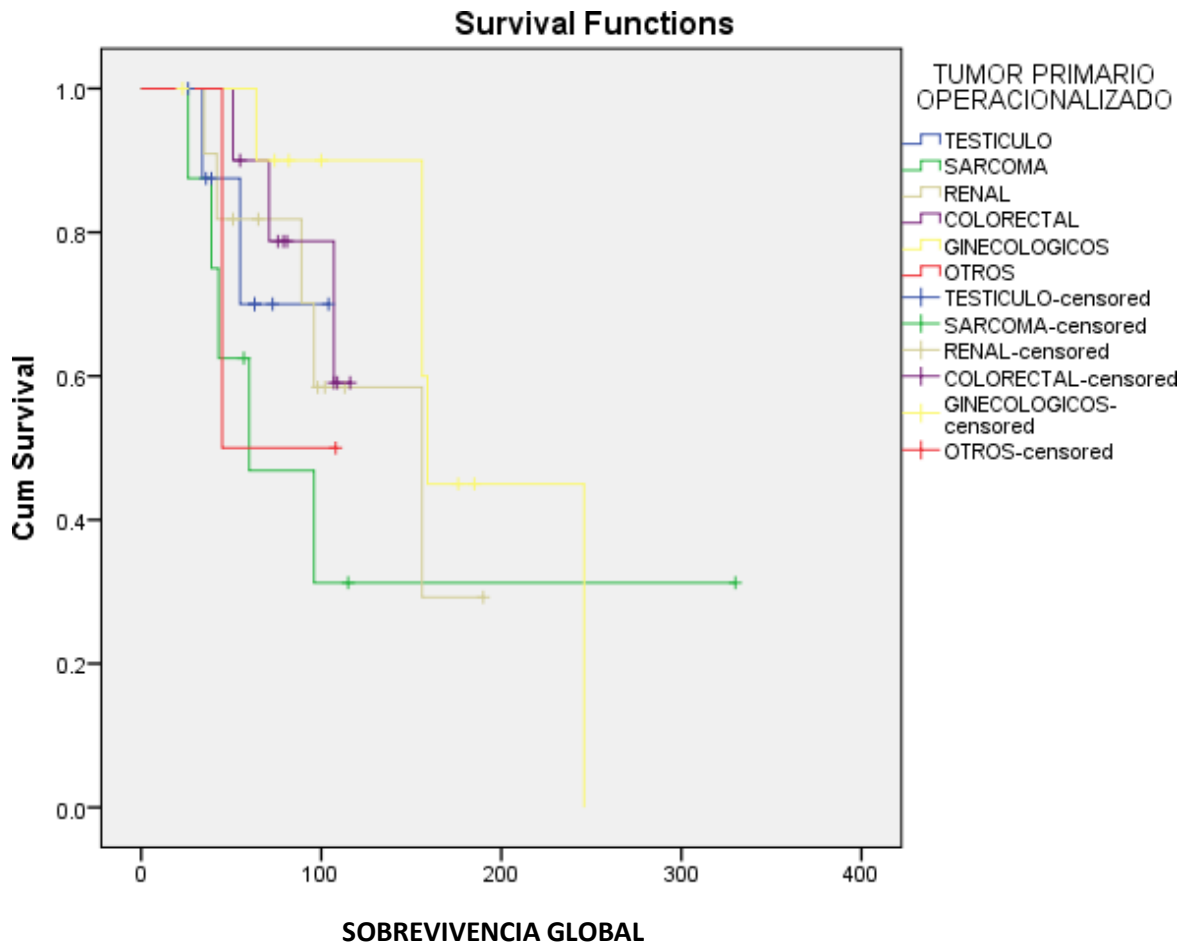
Se analizó también el número de pacientes que recibieron radioterapia, observando que del total de la población estudiada 26 (51.0%) pacientes recibieron radioterapia y un 49.0 % es decir un total de 26 pacientes no recibieron tratamiento de radioterapia.



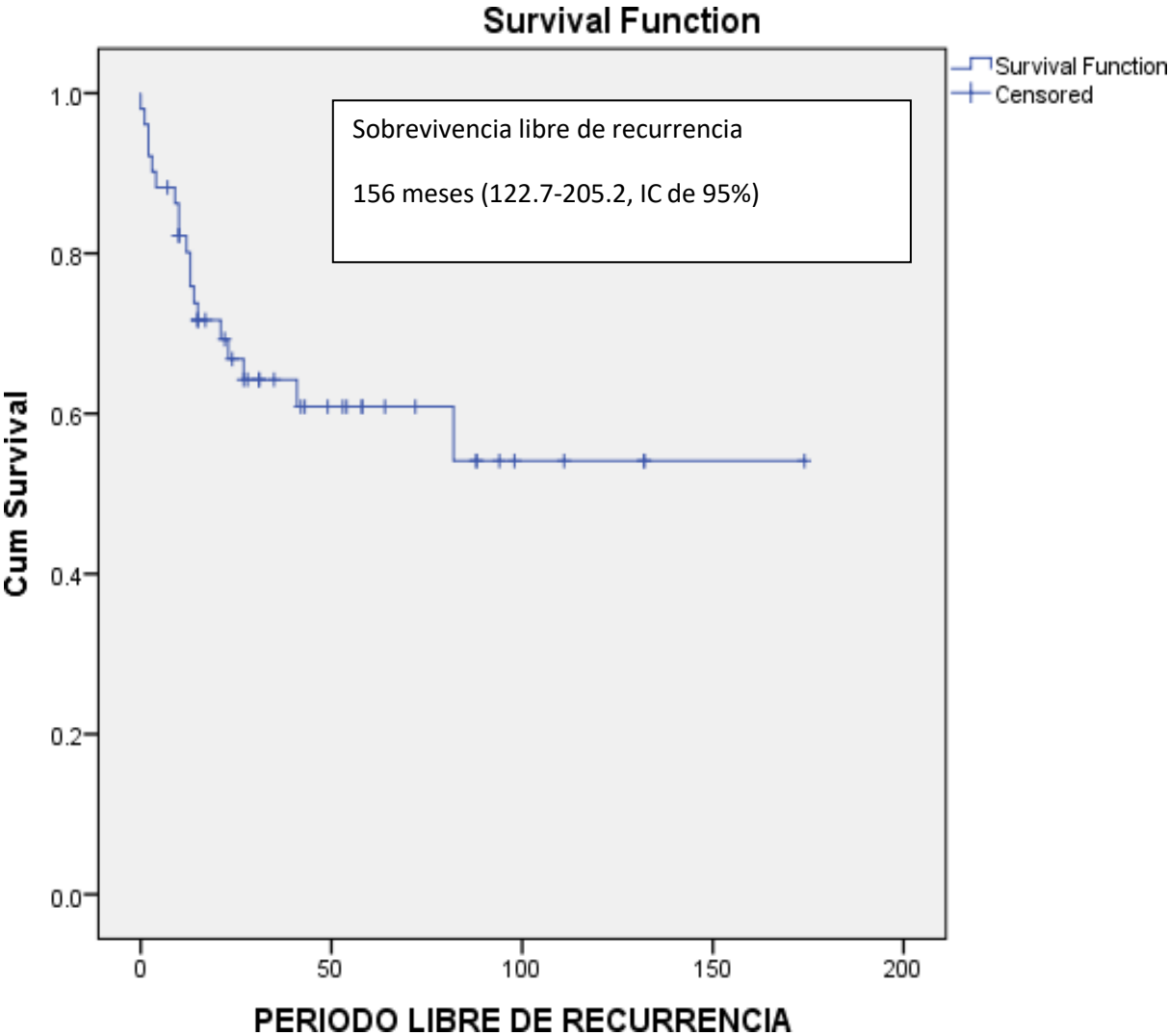
Por otro lado, se analizó la supervivencia global en pacientes sometidos a metastasectomía pulmonar encontrándose que la supervivencia global para los pacientes fue de 156 meses (122.7-205.2, IC de 95%) en la población estudiada.



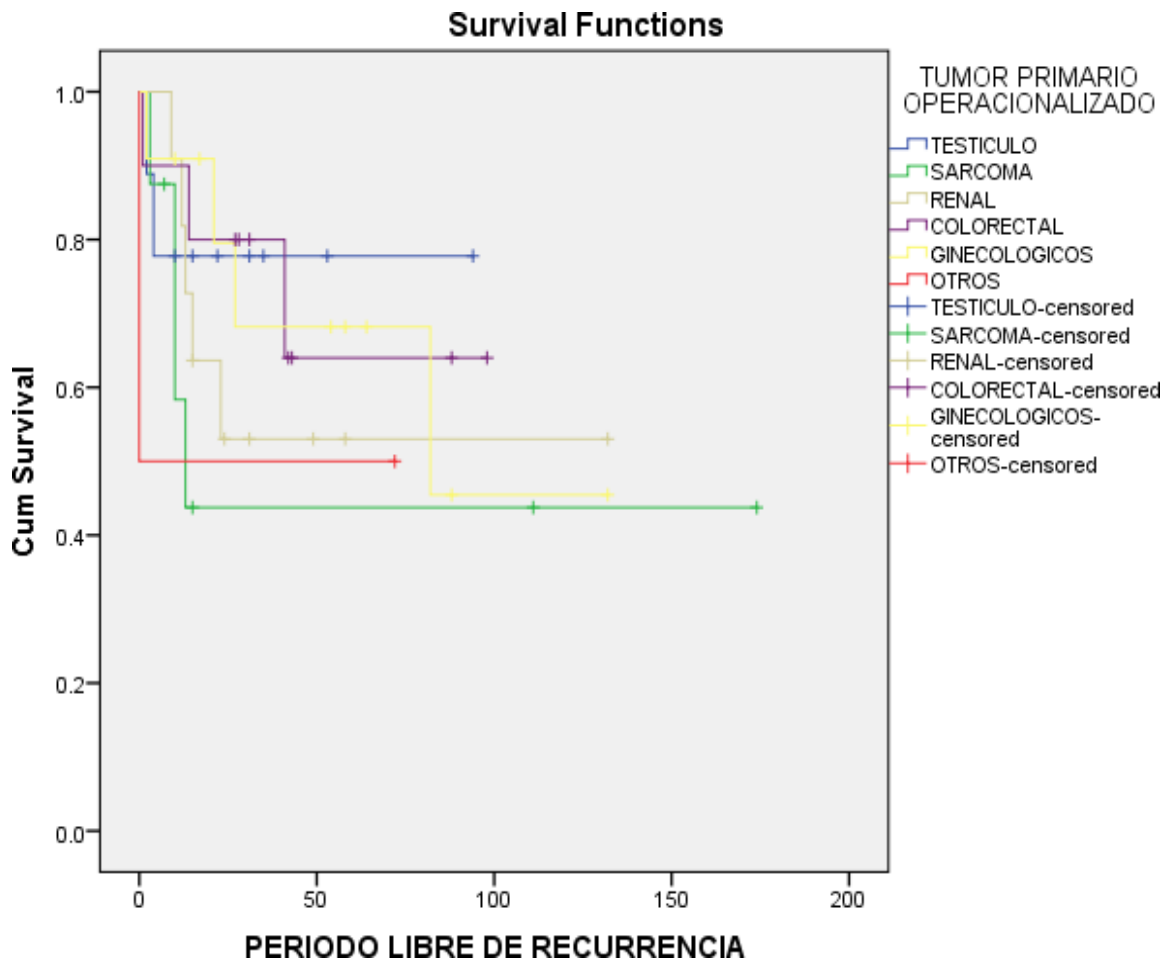
En cuanto a la supervivencia global en pacientes sometidos a metastasectomía pulmonar de acuerdo al tumor primario, se encontró que los tumores ginecológicos presentaron una mejor supervivencia global de 187 meses (141.9-233.5, IC 95%), seguido por sarcoma con una supervivencia global de 141 meses (45.0-236.9 IC 95%), primario de riñón con una supervivencia global de 129.7 meses (93.3-166.1, IC 95%), colorrectal con una supervivencia global de 102.6 meses (88.4-116.8, IC 95%), primario de testículo 86.6 meses (66.2-107.07, IC 95%) y otros tumores primarios los cuales presentaron una supervivencia global de 76.5 meses (32.8-120.157, IC 95%)



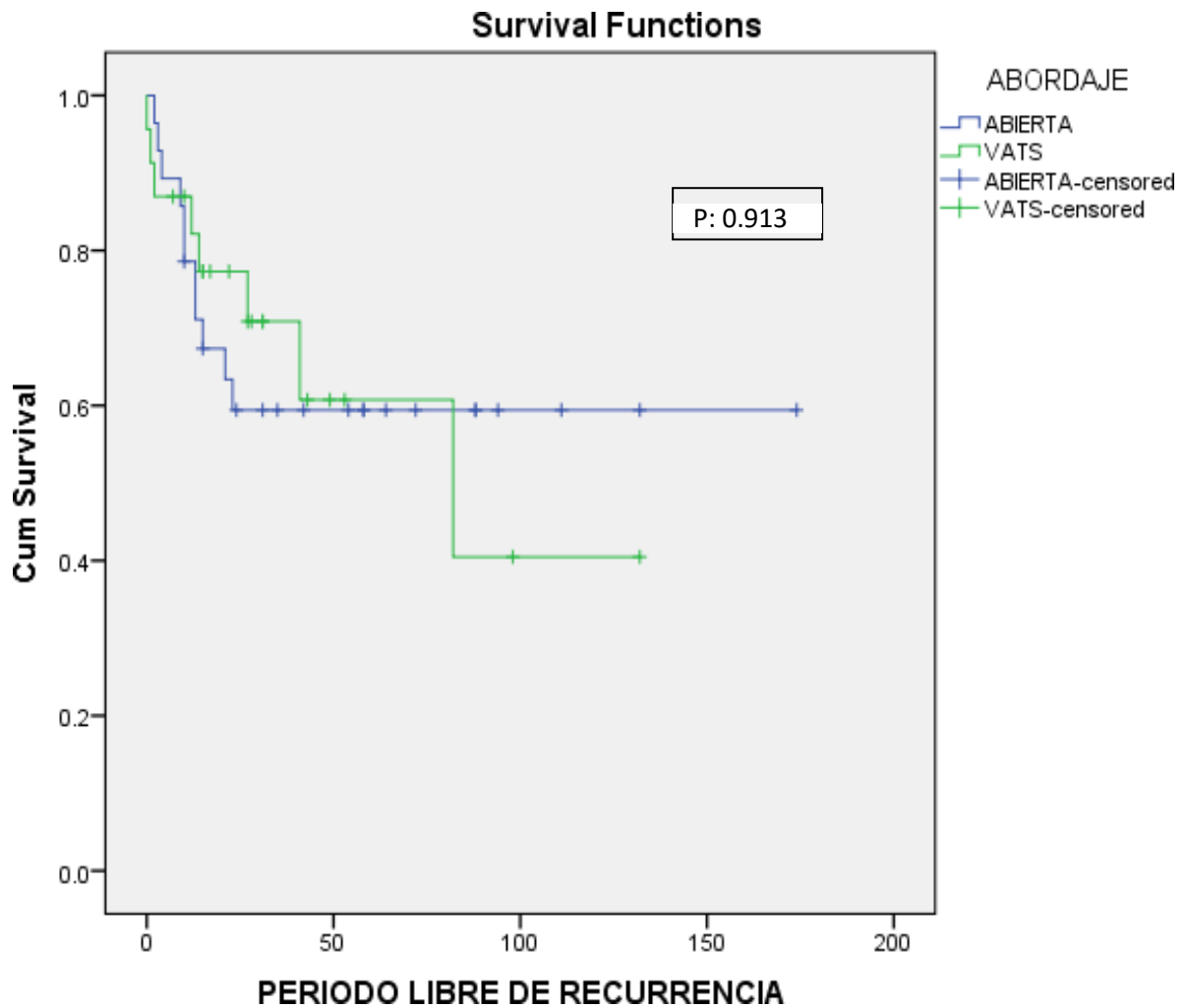
En cuanto a la sobrevivencia libre de recurrencia de la población estudiada, se encontró que presentaron un periodo libre de enfermedad de 105 meses (80.5-129.56, IC 95%).



Se analizó también la supervivencia libre de recurrencia de acuerdo con el tumor primario encontrando que el tumor con mayor tiempo en el periodo libre de enfermedad fueron los tumores ginecológicos 84.273 meses (49.7-118.7, IC 95%), seguido por sarcoma 81.3 (20.6-141.9 IC 95%), renal 76.8 meses (41.3-112.4, IC 95%), testículo 73.7 meses (49.0-98.5, IC 95%), colorectal 70.7 meses (45.4-96.14, IC 95%) y por ultimo otros tumores primarios con una supervivencia libre de enfermedad de 36.0 meses (0.0-85.8, IC 95%)



Finalmente se analizó el periodo libre de recurrencia en función al tipo de abordaje quirúrgico observando un mayor periodo de tiempo para el abordaje abierto 108 meses /77.8-138.2, IC 95%) vs VATS 77.3 meses (49.05-105.5, IC 95%) sin embargo no se encontró significancia estadística ( $p=0.913$ )





Por último, y con el objetivo de investigar en cuanto a la presencia de márgenes quirúrgicos y la relación con el tipo de abordaje quirúrgico, se observó que de 28 procedimientos quirúrgicos se realizaron mediante el abordaje quirúrgico abierto de los cuales 6 pacientes (21.4%) presentaron márgenes quirúrgicos positivos, mientras que para el abordaje con VATS se realizaron un total de 23 procedimientos quirúrgicos con solo un paciente (4.3%) con presencia de márgenes quirúrgicos, sin embargo dicho análisis no fue estadísticamente significativo (**Tabla 3**).

<b>Margen post-resección</b>			
			<b>p</b>
		<b>Negativo (%)</b>	<b>Positivo (%)</b>
<b>Abordaje</b>	<b>Abierta</b>	22 (78.6)	6 (21.4)
	<b>VATS</b>	22 (95.7)	1 (4.3)
			0.085

## **ANALISIS DE RESULTADOS.**

En la presente investigación donde se analizó el beneficio oncológico de la metastasectomía pulmonar, se encontró que la edad promedio de los pacientes sometidos a dicho procedimiento quirúrgico fue de 47.31 años (16-76 rango), lo cual muestra una edad mayor en nuestra población comparado con lo reportado en otros estudios en el país (Corona-Cruz J.2012) y en Latinoamérica. El 43.1% fueron mujeres y un 56.9 % fueron hombres dichos valores similares a lo reportado en estudios de tipo observacional llevados en Latinoamérica. Se identificó metástasis bilaterales en solo un paciente. (1.96%), 26 (51.0%) presentaron metástasis unilateral en el lado izquierdo y 24 pacientes (47.1%) en el lado derecho, observándose de esta manera una menor proporción de metástasis bilateral comparado con otros estudios (Corona-Cruz J.2012) y (Yoshiro M, 2016) debido principalmente al tamaño de muestra y a los años de seguimiento. Respecto a la distribución según la histología del tumor primario al cual se le realizó metastasectomía pulmonar, en nuestro estudio se encontró un mayor beneficio oncológico en términos de supervivencia global de 187 meses (141.9-233.5, IC 95%) para tumores ginecológicos, seguido por sarcoma con una supervivencia global de 141 meses (45.0-236.9 IC 95%), primario de riñón con una supervivencia global de 129.7 meses (93.3-166.1, IC 95%), colorrectal con una supervivencia global de 102.6 meses (88.4-116.8, IC 95%), primario de testículo 86.6 meses (66.2-107.07, IC 95%) y otros tumores los cuales presentaron una supervivencia global de 76.5 meses (32.8-120.157, IC 95%), estos resultados coinciden con lo reportado en una investigación realizada en el país en el año 2012 en el Instituto Nacional de Cancerología (INCAN).

El abordaje quirúrgico en nuestra población, se encontró que al 54.9% de los pacientes se les realizó cirugía abierta, y al 45.1% de los pacientes con cirugía torácica asistida por video (VATS), cabe mencionar que en investigaciones previas realizadas en nuestro país se reporta que no utilizaron (VATS), por tal motivo nosotros investigamos si el tipo de abordaje quirúrgico tenía una diferencia en cuanto a la presencia de márgenes quirúrgicos observándose, que de 28 procedimientos quirúrgicos se realizaron mediante el abordaje quirúrgico abierto de los cuales 6 pacientes (21.4%) presentaron márgenes quirúrgicos positivos, mientras que para el abordaje con VATS se realizaron un total de 23 procedimientos quirúrgicos con solo un paciente (4.3%) con presencia de márgenes quirúrgicos positivo, sin presentar diferencias estadísticamente significativas entre los dos tipos de abordaje quirúrgico del mismo modo tampoco presento significancia estadística en cuanto al periodo libre de recurrencia. La cirugía se llevó a cabo en un promedio de tiempo de 143 minutos  $\pm$  86.03, la pérdida de sangre media fue de 183.6 esta última con una menor cantidad de sangre comparada con estudios llevados a cabo

en Latinoamérica y México la cual se reporta de 261 ml. Solo un paciente presentó complicaciones importantes representado el (1.96 %) del total de los casos lo cual indica un buen manejo y participación de grupo interdisciplinario. La supervivencia global en pacientes sometidos a metastasectomía pulmonar fue de 156 meses (122.7-205.2, IC de 95%) en la población estudiada, siendo mayor que la reportada en estudios realizados en México por otras instituciones 81,9 meses (36.9-126.9, IC del 95%), esto debido principalmente a que en los estudios previamente mencionados una gran proporción de pacientes tuvieron un seguimiento corto y de esta manera fueron censurados para el análisis de supervivencia global. Respecto a la supervivencia libre de recurrencia de acuerdo con el tumor primario se encontró que el tumor con mayor tiempo en el periodo libre de enfermedad fueron los tumores ginecológicos 84.273 meses (49.7-118.7, IC 95%), seguido por sarcoma 81.3 (20.6-141.9 IC 95%), renal 76.8 meses (41.3-112.4, IC 95%), testículo 73.7 meses (49.0-98.5, IC 95%), colorectal 70.7 meses (45.4-96.14, IC 95%) y por último otros tumores primarios con una supervivencia libre de enfermedad de 36.0 meses (0.0-85.8, IC 95%), estos resultados obtenidos tras el trabajo de investigación nos hablan indudablemente del comportamiento biológico y la influencia histológica de cada uno de los tumores analizados. En nuestro estudio los tumores ginecológicos presentaron tanto en supervivencia global como en supervivencia libre de recurrencia los mejores valores, por tal manera es importante señalar que en los tumores ginecológicos las metástasis pulmonares aisladas se consideran una enfermedad sistémica y una indicación de quimioterapia paliativa; sin embargo, el tratamiento sistémico se asocia con tasas de respuesta (RR) del 45% y una SG a 3 años del 17,6% (Yamamoto K, 2014 y Panek G, 2007) Nuestros resultados muestran una alta supervivencia global y supervivencia libre 187 meses (141.9-233.5, IC 95%) y 84.273 meses (49.7-118.7, IC 95%) respectivamente. lo cual indica de manera tangente la alta tasa de éxito con el tratamiento quirúrgico, en estos pacientes fomentando así la importancia del abordaje quirúrgico para un mejor desenlace oncológico.

En cuanto al carcinoma de células renales la literatura médica describe que aproximadamente el 30% de los casos desarrollan metástasis pulmonares aisladas en con una supervivencia global de 5 años en pacientes completamente resecaos, nuestros resultados en este grupo de pacientes fueron 129.7 meses (93.3-166.1, IC 95%) para la supervivencia global y 76.8 meses (41.3-112.4, IC 95%) para supervivencia libre de recurrencia, de este modo queda claro y apoyando a lo reportado hasta el momento que la metastasectomía es la mejor opción de tratamiento para estos pacientes.

Por tanto, cabe resaltar que los pacientes con metástasis pulmonares aisladas son un grupo bien seleccionado en el que la metastasectomía pulmonar representa el

mejor desenlace oncológico. Por otro lado, es imprescindible mencionar que la falta de ensayos clínicos aleatorios hace que algunos resultados sean cuestionables o que intervengan variables confesoras en el desenlace de la investigación; sin embargo, la experiencia acumulada respalda esta práctica en nuestra población y en todo el mundo.

1. Chaffer CL, Weinberg RA. A perspective on cancer cell metastasis. *Science*. 2011; 331(6024): 1,559–64.
2. Fidler IJ, Balch CM: The biology of cancer metastasis and implications for therapy. *Curr Probl Surg* 24: 129-209, 1987
3. Hanahan, D., and Weinberg, R.A. (2000). The hallmarks of cancer. *Cell* 100, 57–70.
4. I. J. Fidler, *Nat. Rev. Cancer* 3, 453 (2003).
5. Jonathan Puchalski, MD, MEd. Pulmonary manifestations of nonpulmonary Solid malignancies
6. Todd L. Demmy, MD , Kelli Bullard Dunn, MD. Surgical and nonsurgical therapy for lung metastasis: Indications and outcomes. *Surg Oncol Clin N Am* 16 (2007) 579–605
7. Schofield R (1978) The relationship between the spleen colonyforming cell and the haemopoietic stem cell. *Blood Cells* 4:7–25
8. Yoshiro Maru. The lung metastatic niche. *J Mol Med* (2015) 93:1185–1192.
9. Francis Park-Yun Cheung, MD. The Past, Present and Future of Pulmonary Metastasectomy: A Review Article. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2019; 25: 129–141
10. 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
11. Van Dongen JA , Van Slooten EA . The surgical treatment of pulmonary metastases. *Cancer Treat Rev*. 1978;5:29–48.
12. Paget, S. The distribution of secondary growths in cancer of the breast. *Lancet* **133**, 571–573 (1889).
13. Arthur W. Lambert. EMERGING BIOLOGICAL PRINCIPLES OF METASTASIS. *Cell*. 2017 February 09; 168(4): 670–691.
14. Anna C. Obenauf. Surviving at a distance: organ specific metástasis. *Trends Cancer*. 2015 September 1; 1(1): 76–91.
15. Sandor Paku. The evidence for and against different modes of tumour cell extravasation in the lung: diapedesis, capillary destruction, necroptosis and endothelialisation. *J Pathol* 2017; 241: 441–447
16. R. Taylor Ripley, Valerie W. Rusch, in *Abeloff's Clinical Oncology* (sixth Edition), 2020
17. C. J. Herold. Lung metastases. *Eur. Radiol.* 6, 596-606 (1996)
18. N. Bystrická. Typical and atypical radiologic presentation of pulmonary metastases. *European Society of radiology*. 2016
19. Asma Jamil. *Cancer, metástasis to the lung*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020
20. Donald L. Mortonufe DW. *Nonsurgical Treatment of Pulmonary Metastases*. Holland-Frei *Cancer Medicine*. 6th edition. 2003
21. Thomas J. Vogl, M. *Regional Chemotherapy of the Lung: Transpulmonary Chemoembolization in Malignant Lung Tumors*. *Semin Intervent Radiol* 2013;30:176–184

22. Christopher Fleming. Palliative efficacy and local control of conventional radiotherapy for lung metastases. *Ann Palliat Med* 2017;6(Suppl 1):S21-S27
23. Okan Akhan. Radiofrequency ablation for lung tumors: outcomes, effects on survival, and prognostic factors. *Diagn Interv Radiol* 2016; 22: 65–71
24. Yamamoto K, Yoshikawa H, Shiromizu K, Saito T, Kuzuya K, Tsunematsu R, et al. Pulmonary metastasectomy for uterine cervical cancer: a multivariate analysis. *Ann Thorac Surg* 2004;77:1179e82.
25. Panek G, Gawrychowski K, Sobiczewski P, Derlatka P, Danska-Bidzinska A, Gmyrek L, et al. Results of chemotherapy for pulmonary metastases of carcinoma of the cervix in patients after primary surgical and radiotherapeutic management. *Int J Gynecol Cancer* 2007;17:1056