



## Detección de la afectación ganglionar y tratamiento quirúrgico de los procesos neoplásicos pulmonares. Estado actual de distintos procedimientos diagnósticos y terapéuticos

Mariano García-Yuste <sup>a,\*</sup>, José María Matilla <sup>a</sup>, Federico González-Aragoneses <sup>b</sup> y Félix Heras <sup>a</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Cirugía Torácica, Hospital Clínico Universitario, Valladolid, España

<sup>b</sup> Servicio de Cirugía Torácica, Hospital Gregorio Marañón, Madrid, España

### RESUMEN

#### Palabras clave:

Mediastinoscopia  
Mediastinoscopia extendida  
EBUS-TBNA  
Resección sublobar  
Metastasectomía pulmonar

Este trabajo se basa en el análisis de distintas publicaciones relacionadas con la estadificación y el tratamiento quirúrgico de procesos neoplásicos pulmonares primitivos y metastásicos. En los pacientes con carcinoma broncogénico, determinar la afectación ganglionar resulta imprescindible para programar un tratamiento adecuado. La indicación y la secuencia del procedimiento a emplear (tomografía computarizada, tomografía por emisión de positrones, punción transbronquial, punción aspirativa transbronquial guiada por ultrasonidos, videomediastinoscopia, mediastinotomía anterior, videotoracoscopia) se evalúan en razón de la sensibilidad, la especificidad y el valor predictivo positivo y negativo de los distintos métodos. Otro reto de interés es la definición del criterio de indicación de una resección sublobar en determinados tumores y pacientes. Se analizan distintos factores, como la edad, la función pulmonar, la localización tumoral y el tipo de resección sublobar. También se consideran los niveles de evidencia y los grados de recomendación del procedimiento.

En el tratamiento de metástasis pulmonares de carcinoma colorrectal, la resección quirúrgica es una opción terapéutica aceptada. Se analiza de forma pormenorizada su indicación, basada en la obtención de tasas aceptables de supervivencia y el conocimiento de la repercusión de distintos factores pronósticos (intervalo libre de enfermedad, número de metástasis, presencia de metástasis hepáticas, presencia de afectación ganglionar, o valores preoperatorios elevados de antígeno carcinoembrionario).

© 2010 SEPAR. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

### Detection of Lymph Node Involvement and Surgical Treatment of Pulmonary Neoplastic Processes. Current State of Diagnostic and Therapeutic Procedures

#### ABSTRACT

#### Keywords:

Mediastinoscopy  
Extended mediastinoscopy  
EBUS-TBNA  
Sublobar resection  
Pulmonary metastasectomy

An analysis is made of different publications associated with the surgical staging and treatment of primary and metastatic pulmonary neoplastic processes. A suitable treatment program is essential to determine lymph node involvement in patients with bronchogenic carcinoma. The indication and sequence of the procedure to use (CT-PET, transbronchial puncture, videomediastinoscopic ultrasound guided transbronchial needle aspiration) is evaluated in accordance to the sensitivity, specificity and positive and negative predictive value of the different methods.

Another interesting challenge is to define the criteria for indicating a sublobar resection in certain tumours and patients. Different factors, age, lung function, tumour location and type of sublobar resection, are analysed. Levels of evidence and recommendations of the procedure are also considered.

Surgical resection is an accepted therapeutic option in the treatment of colorectal cancer lung metastases. Its indication is based on acceptable survival rates and knowledge of the impact of various factors (interval free of disease, number of metastases, presence of liver metastasis, presence of lymph node involvement, or increased pre-operative levels of carcinoembryonic antigen), is analysed in detail.

© 2010 SEPAR. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: mgyste2@hotmail.com (M. García-Yuste).

Durante el año 2009, se ha publicado un número importante de estudios relacionados con los avances en distintos aspectos del diagnóstico y el tratamiento de los procesos neoplásicos pulmonares. El motivo de los más importantes trabajos ha sido: precisiones y razonamientos acerca del nuevo sistema de estadificación TNM 2009, métodos de detección de la afectación ganglionar, avances en técnicas quirúrgicas mínimamente invasivas, indicación y resultados de las resecciones sublobares, cuantificación del riesgo quirúrgico, tratamientos oncológicos de inducción y adyuvantes, así como la investigación de nuevos marcadores biomoleculares y genéticos. La publicación en reconocidas revistas de la especialidad por parte de autores españoles sobre algunos de los aspectos enumerados invita al comentario de su contenido y la aportación a la comprensión y el progreso de las soluciones planteadas. De acuerdo con lo enunciado, el objetivo de este trabajo se centra en el comentario y el análisis de 4 publicaciones realizadas por autores españoles en relación con la indicación y el resultado del diagnóstico de la afectación ganglionar mediante la mediastinoscopia cervical extendida<sup>1</sup>, las exploraciones ecoendoscópicas<sup>2</sup>, las resecciones sublobares<sup>3</sup> y la metastasectomía pulmonar<sup>4</sup>.

La estadificación correcta de los pacientes afectos de un carcinoma broncogénico es imprescindible para programar un tratamiento adecuado con influencia en el pronóstico a corto y largo plazo y, por consiguiente, en la supervivencia. Cuando no hay metástasis a distancia, la evaluación específica del factor N es de importancia fundamental, debido a su impacto en las decisiones terapéuticas. El procedimiento ideal se debe caracterizar por: una seguridad alta, definida por la sensibilidad, la especificidad y el valor predictivo positivo y negativo; ser lo menos invasivo posible, y cumplir una buena relación coste-efectividad<sup>5</sup>. La mayoría de las técnicas de imagen usadas ampliamente, como la tomografía computarizada (TC) y la resonancia magnética (RM), tienen una seguridad limitada. La tomografía por emisión de positrones-fluorodeoxiglucosa (FDG-PET), aunque se basa en estudios metabólicos, tiene también sus propias limitaciones y su coste no permite siempre su uso sistemático en nuestro medio. Debido a estas limitaciones, se hace necesario el empleo de otros procedimientos que, aun siendo más invasivos, permitan establecer un diagnóstico correcto. Estas técnicas incluyen la mediastinoscopia cervical, la mediastinotomía paraesternal anterior, la punción transbronquial, la punción aspiración transparietal y la punción aspiración transbronquial o transeofágica guiada por ultrasonidos.

La mediastinoscopia cervical estándar (MCS) se ha convertido en la exploración de referencia para realizar biopsias mediastínicas. De acuerdo con el mapa ganglionar propuesto por Mountain y Dresler<sup>6</sup>, las estaciones que pueden evaluarse con la mediastinoscopia son: la mediastínica superior (estación 1), las adenopatías paratraqueales superiores derechas e izquierdas (2R y 2L), las adenopatías paratraqueales inferiores de ambos lados (4R y 4L) y las adenopatías subcarinales (7). Los tumores pulmonares izquierdos, especialmente los del lóbulo superior, pueden metastatizar en los ganglios subaórticos (estación 5) y en los ganglios mediastínicos anteriores o paraaórticos (estación 6)<sup>7</sup>. Estas estaciones no son accesibles por la MCS, y sería necesario completar esta exploración con la mediastinotomía paraesternal anterior, la videotoracosopia izquierda o la mediastinoscopia cervical extendida (MCE). Ginsberg et al<sup>8</sup> describieron la MCE, la cual permite la biopsia de las estaciones ganglionares de las estaciones 5 y 6 a través de la misma incisión que la MCS. La MCE evitaría realizar otras técnicas, como la mediastinotomía paraesternal anterior y la videotoracosopia, para acceder a las estaciones ganglionares anteriormente mencionadas. La mediastinotomía paraesternal requiere una incisión en la pared torácica anterior y, frecuentemente, ocasiona la apertura de la pleura mediastínica, y la videotoracosopia requiere además la ventilación unipulmonar, mientras que la MCE puede realizarse sin llevar a cabo más incisiones que la de la MCS<sup>9</sup>.

La MCE es un método que no lo practica un número importante de cirujanos<sup>10</sup>. Sin embargo, en España ha tenido cierto éxito, como

muestran distintos trabajos<sup>9,11</sup>. Recientemente, en España<sup>1</sup> se ha realizado un estudio acerca de la indicación y la aportación de la MCE en 158 pacientes afectados o sospechosos histológicamente de carcinoma broncogénico en el pulmón izquierdo. Los resultados de estos autores<sup>1</sup> y los aportados por Ginsberg et al<sup>8</sup> se muestran similares en cuanto a la especificidad, valor predictivo positivo y negativo. La sensibilidad hallada por ambos no supera el 70%, mientras que en otros 2 estudios es superior al 80%<sup>9,11</sup>. No todos los grupos descritos realizan la misma técnica quirúrgica. Los autores<sup>1</sup> usan la técnica descrita por Ginsberg et al<sup>8</sup>, pasando el mediastinoscopio por debajo de la vena innominada, mientras que los otros<sup>9,11</sup> usaron una técnica modificada, realizando el paso del mediastinoscopio por delante de la vena innominada y por detrás del esternón. La mayor dificultad encontrada por los autores<sup>1</sup> es la de identificar y biopsiar ganglios de pequeño tamaño y supuestamente patológicos en la grasa mediastínica, especialmente en el espacio subaórtico.

Por otra parte, la evolución en el criterio empleado para la indicación de la MCE influye también en la baja sensibilidad. El estudio preoperatorio realizado incluye las técnicas de imagen habituales y, desde el año 2004, se incluyen la FDG-PET o PET-TC; a pesar de ello, la confirmación histológica de la afectación ganglionar es necesaria para la estadificación correcta y el tratamiento ulterior del paciente. Los autores establecen 2 grupos de pacientes: a) uno inicial, en el que la MCE se realizó de manera sistemática con obtención de una sensibilidad de 45%, y b) un grupo posterior en el que la MCE se planteó de manera selectiva (teniendo en cuenta los hallazgos de la TC y la PET) alcanzando un incremento de la sensibilidad manifiesto, del 75%<sup>1</sup>. Freixenet Guilart et al<sup>9</sup> ya realizaron la técnica en pacientes previamente seleccionados, teniendo en cuenta los hallazgos de la TC, alcanzando una sensibilidad mayor cuando los datos de imagen indicaban una afectación ganglionar mediastínica. Un diámetro superior a 1 cm en el eje corto de las adenopatías se considera como sospechoso de malignidad en la mayoría de las guías, si bien este hallazgo puede ser insuficiente cuando se acepta como criterio único en el momento de indicar la mediastinoscopia<sup>12,13</sup>. La estadificación del carcinoma broncogénico ha mejorado con el uso de la PET y la PET-TC; un número importante de estudios y metaanálisis han demostrado que la PET es superior a la TC en la estadificación mediastínica de los pacientes afectados de un carcinoma broncogénico no células pequeñas<sup>14</sup>, y así lo muestran los resultados de los autores. La sensibilidad y el valor predictivo negativo son similares a los obtenidos con la MCS; sin embargo, el valor predictivo positivo y la especificidad de la FDG-PET son más bajos que los de la MCS, debido a que los procesos inflamatorios también captan la FDG. En caso de positividad en el resultado de la PET, la confirmación histológica resulta aún necesaria para demostrar la afectación ganglionar<sup>12,13</sup>.

Últimamente, algunos grupos han desarrollado técnicas para realizar una linfadenectomía mediastínica mediante un acceso cervical (linfadenectomía mediastinoscópica [VAMLA]<sup>15</sup> y linfadenectomía mediastínica transcervical extendida [TEMLA]<sup>5</sup>). El objetivo de ambas técnicas es realizar una linfadenectomía completa del mediastino, que incluye las estaciones 2, 4, 7 y 8 en el caso del VAMLA y las estaciones 1, 2, 3A, 3P, 4, 5, 6, 7 y 8, en el TEMLA con fines de estadificación. El TEMLA, por tanto, podría ser el método complementario a la MCE y su ventaja potencial sería retirar los ganglios reduciendo los falsos negativos causados por micrometástasis. El valor de estas técnicas precisa ser confirmado por nuevos estudios antes de ser introducidos en la práctica clínica<sup>12</sup>.

Considerando el valor señalado de la TC y la FDG-PET para la estadificación no invasiva del mediastino<sup>16,17</sup>, estudios recientes como el de Pozo-Rodríguez et al<sup>18</sup> han intentando aclarar fehacientemente la eficacia de la TC y la FDG-PET en el diagnóstico de la afectación ganglionar. Al estudiar de forma prospectiva en 132 pacientes consecutivos la eficacia de la TC helicoidal (hTC) y la FDG-PET, y tener como referentes los resultados de la mediastinoscopia y/o los de la mediastinoscopia y los constatados por la toracotomía, su conclusión

es que ambas exploraciones hTC y PET rinden de forma similar en la estadificación mediastínica del carcinoma de pulmón no células pequeñas (Sensibilidad: hTC 86%; PET 94%. Especificidad: hTC 67%; PET 59%). Ambas pruebas son condicionalmente dependientes, proporcionan información complementaria y su valor diagnóstico reside principalmente en el valor predictivo negativo para hTC y FDG-PET combinados en paralelo: 98%. Por tanto, en la afirmación de la ausencia de afectación ganglionar mediastínica, resulta evidente la ventaja de la asociación de hTC-FDG-PET.

En el momento actual, las técnicas endoscópicas mínimamente invasivas, punción ganglionar transbronquial o transesofágica, pueden también proporcionar confirmación histológica o citológica de la afectación ganglionar. Su fiabilidad puede mejorarse si la punción se guía mediante ultrasonografía broncoendoscópica (EBUS-TBNA) o mediante punción aspirativa ganglionar guiada ultrasonográficamente por vía transesofágica (EUS-FNA).

En un reciente estudio, García-Olivé et al<sup>2</sup> intentan determinar la sensibilidad para la estadificación del cáncer de pulmón de la ultrasonografía intrabronquial (EBUS), combinada con la aspiración ganglionar transbronquial con aguja guiada por este método (TBNA). Los diámetros corto y largo de los ganglios encontrados y la sensibilidad para la identificación de enfermedad ganglionar maligna por TBNA se determinaron en 163 pacientes mediante la realización de 315 EBUS-TBNA (263 [79,4%] sobre ganglios mediastínicos y 52 [15,7%] sobre ganglios lobares). Para estos autores, la realización de EBUS-TBNA permitió obtener muestras ganglionares satisfactorias al menos en el 90% de los casos, y en 87 de los 163 pacientes se confirmó la presencia de metástasis ganglionares N1, N2/N3. Asimismo, proporcionó también la mejora en la identificación de ganglios positivos, principalmente localizados en la región subcarinal, en 18 (36%) de los 50 pacientes previamente catalogados por la TC sin evidencia de adenopatías mediastínicas mayores de 3 mm, y adicionalmente la confirmación de malignidad histológica ganglionar en 10 de estos pacientes (2,9%). A juicio de estos autores, en los ganglios explorados con diámetro  $\geq$  de 5 mm y relación entre diámetros menor y mayor  $\geq$  0,5, podría esperarse el hallazgo para esta exploración de una sensibilidad del 100% en la identificación citológica de adenopatías malignas. De este modo, la positividad ganglionar citológica obtenida mediante EBUS-TBNA podría, a su juicio, convertir en innecesaria la indicación de realización de mediastinoscopia en estos pacientes.

Precediendo a este trabajo, los resultados obtenidos por Herth et al<sup>19</sup> en 502 pacientes intentan poner de manifiesto el papel adecuado de la ultrasonografía endobronquial (EBUS-TBNA) en la estadificación del cáncer de pulmón en un estudio prospectivo realizado en los hospitales universitarios de Heidelberg y Gentoft entre junio de 2002 y septiembre de 2004. Se realizó una TC torácica fue de forma sistemática en todos los pacientes. En éstos, se identificaron 572 ganglios mediante TC (media 1,14 por paciente, rango 1-3), con tamaño ganglionar medido durante la realización de EBUS-TBNA (media 1,6 cm, rango 0,8-3,2). El resultado del diagnóstico de las biopsias se comparó con el de los hallazgos operatorios. La sensibilidad de la exploración fue del 94%. En un artículo reciente, estos autores<sup>20</sup> han continuado estudiando el valor del EBUS-TBNA en un grupo de 111 pacientes con pequeños ganglios (diámetro < 1 cm y hallazgo de actividad negativa en la PET); de ellos, 97 se clasificaron después de la intervención en estadio I. Se detectaron y biopsiaron 156 ganglios con tamaño entre 5 y 10 mm. El tamaño medio de los ganglios biopsiados fue de 7,6 mm y se halló malignidad en 9 pacientes. La sensibilidad para detectar malignidad fue del 89%; la especificidad, del 100%, y el valor predictivo negativo, de 98,9%, con lo que se concluye que los pacientes sin signos de afectación ganglionar mediastínica también podrían beneficiarse en la estadificación prequirúrgica mediante EBUS-TBNA.

Los resultados de estos trabajos, aunque aceptados y elogiados, admiten también algunas críticas. Para Detterbeck<sup>21</sup>, aunque en los trabajos de Herth et al<sup>19,20</sup> las técnicas se describen con detalle, los

resultados son parcialmente confusos. Para este autor, no está claro cuándo se calculó el análisis por paciente o por ganglio, la suma del estadio N1 y N2 en el mismo análisis y, por otra parte, por qué los autores escogen reportar un estadio N1 y N2,3 combinado. Por otra parte, en el caso de los pacientes sin hallazgo de afectación ganglionar en la TC, la incidencia para estos autores de N2 positivo (6%) fue algo más alta que la reportada en otras series (media del 3%) en pacientes con TC y PET negativa<sup>22</sup>. Detterbeck señala que es cierto que el EBUS exhibe algunas ventajas respecto al carácter invasivo de la mediastinoscopia, pero también que los modernos videomediastinoscopios permiten un acceso excelente a los ganglios subcarinales posteriores y que, por otra parte, EBUS-TBNA realizado con anestesia general no resulta menos costoso y el tiempo de permanencia del paciente en el hospital se asemeja al de la videomediastinoscopia<sup>23</sup>.

En un artículo reciente del Departamento de Oncología Torácica del Papworth Hospital<sup>24</sup>, los autores encuentran en 127 pacientes con ganglios hiliares y o mediastínicos positivos en FDG-PET valores de sensibilidad y seguridad del 91 y el 92% cuando EBUS-TBNA se emplea para aclarar la naturaleza neoplásica de estos ganglios. No obstante, señalan que los hallazgos negativos de esta exploración deberían confirmarse mediante estadificación quirúrgica.

En concordancia con lo expresado y a la vista de los datos de este análisis, resulta necesario intentar sopesar la indicación de la mediastinoscopia como complemento de las exploraciones radiológicas, metabólicas y ecoendoscópicas. Tanto la MCS como la MCE tienen un alto valor predictivo negativo, muy favorable respecto al alcanzado por las técnicas ecoendoscópicas<sup>25</sup>. Mientras que un pequeño fragmento del ganglio o unas pocas células son suficientes para confirmar la presencia de enfermedad, para afirmar su ausencia es necesario realizar más exploraciones. Por tanto, la afirmación de afectación ganglionar puede ser fehacientemente confirmada por técnicas ecoendoscópicas, pero cuando la sospecha de enfermedad ganglionar (TC, PET) se acompaña de la negatividad de estas pruebas, la exploración videomediastinoscópica sigue resultando imprescindible.

En ausencia de enfermedad extratorácica, cuando la afectación N2 se detecta, el tratamiento inicial de estos pacientes se centra en el de inducción. Al actuar de este modo, puede resultar aceptable la supervivencia de los pacientes que después de tratamiento de inducción presentan una migración de estadio favorable. En razón de este hecho, la resección quirúrgica del carcinoma pulmonar no células pequeñas en estadio IIIa (N2) debería reservarse a los pacientes en los que la desaparición de esta afectación puede constatarse después de inducción.

Aunque la videomediastinoscopia es la prueba más frecuentemente usada para probar enfermedad N2, habitualmente no se repite después de realizar el tratamiento de inducción. La inexactitud en sus resultados<sup>26,27</sup> y el riesgo derivado de la repetición de la exploración<sup>27</sup> constituyen los factores que comúnmente condicionan su realización. Intentando evitar estos condicionantes e incrementar la seguridad en la toma de decisión terapéutica, se han desarrollado otras exploraciones con elevada especificidad diagnóstica de la persistencia o no de enfermedad ganglionar. También en este caso, la ultrasonografía endoscópica seguida de aspiración ganglionar con aguja fina a través de broncoscopia (EBUS-TBNA) o esofagoscopia (EUS-FNA) reúne estas características y puede repetirse con seguridad<sup>28,29</sup>; desafortunadamente, esta técnica no puede aún practicarse de forma sistemática en todos los centros. Estos son los motivos por los que los cirujanos realizan todavía comúnmente la reestadificación mediante tan sólo repetición de TC o TC/FDG-PET<sup>26,30</sup>, a pesar del conocimiento de que la seguridad diagnóstica de estas pruebas en la estadificación previa al tratamiento de inducción no alcanza el 70%.

Pese a todos los avances reseñados, como afirma Goldstraw<sup>31</sup>, la incorporación de la PET al diagnóstico preoperatorio de la enfermedad N2 ha planteado 2 nuevos problemas: a) si la especificidad con el que la PET identifica la enfermedad nodal no es perfecta, con tasa

de falsos positivos alrededor del 10%, ¿cómo asegurar que en estos pacientes se procede adecuadamente con el tratamiento quirúrgico?, y b) en los pacientes en los que la sugerencia de la PET se confirma de forma histológica, ¿cómo seleccionar a los pacientes en los que se debería proceder a la resección del tumor? La simple respuesta a la primera pregunta es la de plantear realizar mediastinoscopia en los casos con PET positiva a nivel ganglionar mediastínico y no evidencia de enfermedad extratorácica. La contestación a la segunda pregunta se corresponde con la respuesta observada en los pacientes tras tratamiento de inducción, traducida en la erradicación de los depósitos ganglionares del marcador. Teniendo en cuenta esta respuesta favorable, es posible también subrogar a ésta la erradicación de posibles metástasis ocultas por el tratamiento de inducción. En aquéllos con persistente enfermedad N2 —escasa posibilidad de larga supervivencia tras la cirugía—, la mejor indicación terapéutica será la de la consolidación del tratamiento radioquimioterápico. En la reestadificación de la afectación ganglionar, el hallazgo de la prueba perfecta debería conseguir incrementar la especificidad asegurando el rechazo inapropiado de pacientes para la cirugía, y la sensibilidad evitando el daño quirúrgico innecesario en los casos de subestimación del estadio postratamiento de inducción. Adicionalmente, un SUV máximo persistente en un ganglio mediastínico previamente afectado debería ser inicialmente percibido no como la ineludible evidencia de enfermedad residual, sino como la necesidad de indicación de la repetición de biopsia ganglionar.

De acuerdo con lo comentado, el algoritmo de estadificación para pacientes con sospecha de enfermedad N2 podría concretarse en: a) sospecha de N2 por diagnóstico de imagen TC o TC/PET; b) confirmación patológica de enfermedad N2 (EBUS-TBNA/EUS-FNA), mediastinoscopia o VATS (estaciones ganglionares 5,7,8,9); c) N2 negativo: cirugía; N2 positivo: tratamiento de inducción; d) reestadificación (4 a 8 semanas después) TC, TC/PET, EBUS-TBNA/EUS-FNA, y e) N2 negativo: cirugía; N2 positivo confirmado patológicamente remitir a oncología.

Otro reto de gran interés es el que plantea al cirujano torácico la conveniencia de realizar en determinados pacientes una lobectomía o, si es factible, una resección sublobar. Y cuando decide realizar esta última, ¿debe ser una segmentectomía reglada o es suficiente una simple resección en cuña?

En un trabajo reciente, Rami Porta y Tsuboi<sup>3</sup> realizan una revisión de la bibliografía (67 citas bibliográficas) en la que analizan estudios prospectivos y retrospectivos, con el fin de concluir en niveles de evidencia y grados de recomendación para distintas situaciones clínicas. En el estudio contemplan 4 aspectos: el tipo de resección sublobar; la resección sublobar en tumores periféricos de pequeño tamaño; su indicación en el carcinoma bronquioloalveolar, y, finalmente, un sumario de evidencias y recomendaciones.

La cirugía estándar en el carcinoma broncogénico ha evolucionado desde la neumonectomía a la realización mayoritaria de lobectomía, como la mínima resección aconsejable. Desde que los estudios de cribado han posibilitado el diagnóstico de un gran número de tumores de pequeño tamaño, de un segundo tumor o del carcinoma bronquioloalveolar (BAC) "puro", el interés por las resecciones sublobares ha ido aumentando. Sin embargo, aunque su aumento progresivo ha demostrado que las resecciones sublobares se siguen de resultados casi tan buenos como los de la lobectomía, el tema no deja de ser controvertido.

Es aconsejable la indicación de la resección sublobar en pequeños tumores periféricos sólidos o parcialmente sólidos en pacientes con mala función respiratoria, cardiopatía, edad avanzada o tratamiento quirúrgico previo. Recientemente, han aparecido varios estudios acerca del resultado de resecciones sublobares practicadas en pacientes con tumores en estadio I, e incluso en estadios superiores, con buena tolerancia para la lobectomía<sup>32,33</sup>.

Respecto a la resección sublobar, los autores describen la segmentectomía reglada anatómica y la resección en cuña, junto a la

segmentectomía en "manguito", realizadas tanto por toracotomía, como por videotoracosopia.

En relación con la edad, en un análisis del registro de la SEER americana<sup>34</sup> se ha demostrado que la supervivencia en pacientes mayores de 75 años tratados con resección sublobar es similar a la de la lobectomía. Del mismo modo, en un estudio reciente de Gonzalez-Aragoneses et al<sup>35</sup>, realizado en pacientes de la misma edad con tumores en estadio Ia, se demuestran incluso mejores resultados con la resección en cuña.

En general, la supervivencia a los 5 años es similar para lobectomía y resección sublobar e, incluso en algunas series, especialmente en el grupo de tumores con tamaño menor de 2 cm, es superior en la resección sublobar<sup>32,36,37</sup>. No obstante, la probabilidad de recidiva local resulta superior en estas últimas<sup>38</sup>. En general, la segmentectomía anatómica obtiene mejores resultados que la resección en cuña en razón del mayor margen de resección libre de tumor, siendo claramente mayor el número de recidivas cuando éste es menor de 1 cm<sup>39-41</sup>.

Los estudios de función pulmonar postoperatoria demuestran que la reducción en capacidad vital forzada (CVF) y volumen máximo espirado en el primer segundo (FEV<sub>1</sub>) obviamente es menor en la resección sublobar. En un estudio realizado por Takizawa et al<sup>42</sup> se demuestra que el beneficio obtenido en la segmentectomía frente a la lobectomía en el FEV<sub>1</sub> se mantiene durante 12 meses, pero que no ocurre así con la CVF.

En relación con los tratamientos combinados, hay estudios acerca de los resultados en las resecciones en cuña seguidas de radioterapia. Algunos autores recomiendan la braquiterapia cuando se realiza una resección en cuña en tumores en estadio Ib<sup>43</sup>. Otra posibilidad es la aplicación de radiofrecuencia intraoperatoria seguida de resección en cuña, o el uso de la radiofrecuencia como tratamiento adyuvante a la cirugía<sup>44</sup>.

Un caso especial es el del BAC "puro" detectado en la TC de alta resolución. Situado en un extremo del espectro de los adenocarcinomas, su tratamiento puede seguirse de un excelente pronóstico al no haber signos histológicos de invasión ni afectación ganglionar. En la actualidad, este tema está pendiente de clarificación, ya que hay cierta confusión entre el BAC no invasor y el adenocarcinoma invasor con focos de diferenciación bronquioloalveolar<sup>45</sup>. El BAC menor de 2 cm supone menos del 2% de todos los carcinomas broncogénicos y, tras tratamiento quirúrgico, la supervivencia a 5 años es del 100% en la mayoría de las series. Cuando se realiza una resección sublobar, el tumor debe estudiarse intraoperatoriamente para descartar invasión local y afectación ganglionar<sup>46</sup>. En caso de duda, se debería realizar una lobectomía con disección ganglionar sistemática<sup>47</sup>.

El sumario de evidencias y recomendaciones realizado por los autores se concreta en: a) debido a la mayor incidencia de recidiva local de las resecciones sublobares (nivel de evidencia: Ib), éstas se deben evitar si el paciente tolera una lobectomía (grado de recomendación: A); b) en tumores en estadio I la supervivencia a 5 años, incluso con buena función pulmonar, es parecida en ambas técnicas (nivel de evidencia: III), por lo tanto, la resección sublobar en pacientes que no toleran la lobectomía proporciona un pronóstico similar (grado de recomendación: B); c) la resección en cuña tiene peor supervivencia y se sigue de más recidivas locales que la segmentectomía (nivel de evidencia: III), por lo tanto, esta última es la mejor elección (grado de recomendación: B); d) los resultados de la lobectomía frente a la segmentectomía en tumores de menos de 2 cm son similares (nivel de evidencia: III), por lo tanto, la segmentectomía debe reservarse a tumores de menos de 2 cms (grado de recomendación: B); e) en pacientes de más de 71 años de edad la supervivencia es similar en lobectomía y en resección en cuña (nivel de evidencia: III), por lo tanto, la resección en cuña debe reservarse para pacientes de más de 71 años (grado de recomendación: B); f) en la resección en cuña los márgenes menores de 1 cm son más frecuentes que en la segmentectomía, lo que explica la mayor incidencia de recidiva local (nivel de evidencia: III), por lo tanto, en ambos tipos de resección sublobar los

márgenes libres deben ser superiores a 1 cm (grado de recomendación: B); g) la radioterapia postoperatoria y la braquiterapia intraoperatoria pueden mejorar el control local tras una resección en cuña (nivel de evidencia: III), por lo tanto, en la resección en cuña puede ser aconsejable la radioterapia adyuvante (grado de recomendación: B), y h) dado que la resecciones sublobares en tumores BAC menores de 2 cm tienen una supervivencia similar a la lobectomía, 100%, y sin recidiva (nivel de evidencia: III), si se asegura intraoperatoriamente que se trata de un BAC "puro" sin signos de invasión local y sin afectación ganglionar, la resección sublobar puede ser suficiente (grado de recomendación: B).

En conclusión, en el estudio de estos autores<sup>3</sup> se realiza una revisión exhaustiva de un tema de gran interés práctico. Las recomendaciones, derivadas de la evidencia, son totalmente asumibles y, de hecho, coinciden plenamente con nuestra forma de pensar y práctica clínica.

En otro trabajo reciente<sup>4</sup>, los autores fijan como objetivo determinar la supervivencia de pacientes intervenidos de metástasis pulmonares (MP) de carcinoma colorrectal (CCR) y evaluar la aplicabilidad de los factores pronósticos establecidos por el IRLM (International Registry of Lung Metastases)<sup>48</sup>.

La resección quirúrgica es una opción terapéutica efectiva en el tratamiento de las MP de CCR, criterio que es ampliamente aceptado en la mayoría de las publicaciones<sup>49,50</sup>, aunque casi todos los autores coinciden en que los estudios contienen diversos sesgos en la selección y la valoración de los pacientes<sup>51</sup>. La alta supervivencia obtenida ha motivado que criterios, como el corto intervalo libre de enfermedad<sup>52</sup>, el número de MP, la presencia de metástasis hepáticas o los valores preoperatorios elevados de antígeno carcinoembrionario (CEA)<sup>49</sup>, antes considerados limitadores para la cirugía por su peor pronóstico, se hayan relajado. La supervivencia global, incluso en los pacientes con estos factores de riesgo, es mayor que en los no intervenidos<sup>53</sup>. No obstante, se considera necesario identificar marcadores inmunohistoquímicos que permitan conocer las alteraciones moleculares que intervienen en la progresión metastásica del CCR y poder determinar así los verdaderos factores pronósticos que influyen en la supervivencia de estos pacientes<sup>54</sup>.

Los autores<sup>4</sup> comentan que la vía de abordaje y el tipo de resección son factores que deben valorarse, debido a la discordancia existente entre el número de nódulos descritos en TC y los descubiertos en la exploración quirúrgica. Actualmente, la TC de alta resolución con reconstrucción multiplanar, la PET mediante la utilización de dobles trazadores<sup>55</sup> y los nuevos avances de diagnóstico automático o semiautomático con TC-PET ayudados por ordenador mediante programas informáticos específicos<sup>56</sup>, permiten la identificación de lesiones hepáticas y pulmonares de menos de 3 mm. Como indican los autores<sup>4</sup>, el problema radica en que estos nódulos sólo se detectan mediante una minuciosa palpación manual del parénquima pulmonar, lo que hace necesaria la toracotomía<sup>50</sup> para la correcta identificación y resección de todos los nódulos sospechosos. El uso de la cirugía videoasistida (VATS) quedaría limitado a los casos con un número escaso de nódulos y de localización preferentemente periférica<sup>4,53</sup>. La TC permite la detección de adenopatías hiliares y mediastínicas, mientras que la PET permite descubrir enfermedad neoplásica oculta no detectable en ocasiones por otros métodos diagnósticos. Por ello, en pacientes con sospecha de MP de CCR, ésta debe utilizarse como estudio de extensión previo a la indicación quirúrgica. La presencia de adenopatías mediastínicas hace necesario su diagnóstico histológico preoperatorio mediante biopsia por mediastinoscopia o por punción transbronquial o transesofágica guiadas por ultrasonidos, ya que su positividad se considera, en general, criterio de inoperabilidad debido a su mal pronóstico.

Respecto al tipo de resección, los autores<sup>4</sup> consideran que se debe intentar la resección atípica pulmonar, preferiblemente con grapadoras metálicas. Actualmente, además de las grapadoras, el uso quirúrgico del láser de neodimio permite la resección delimitada de las metástasis con márgenes suficientes de seguridad, lo que evita la eli-

minación innecesaria de parénquima pulmonar sano, principalmente cuando se deben realizar múltiples resecciones. Se debe intentar conservar el máximo de parénquima, ya que estos pacientes pueden presentar nuevas MP que precisen nuevas resecciones. Los autores consideran que se debe evitar realizar intervenciones mayores, ya que, como concluyen en su trabajo, los pacientes a los que se ha realizado lobectomía presentan una supervivencia menor a los 3 años (35%) que aquéllos a los que se ha realizado resección atípica (75%). Hacen notar que los que precisan grandes resecciones se encuentran habitualmente en un estado más avanzado de la enfermedad con mayor tamaño de las metástasis. La presencia comprobada durante la intervención de adenopatías hiliares o mediastínicas neoplásicas y su localización influyen de forma significativa en la supervivencia<sup>57</sup>, por lo que en todas las resecciones se debe realizar una disección ganglionar mediastínica<sup>58</sup> o, en su defecto, un muestreo de las adenopatías más sospechosas.

A diferencia de lo recogido en otros estudios<sup>48</sup>, no encuentran diferencias significativas en la supervivencia respecto al número de metástasis reseçadas y el intervalo libre de enfermedad, por lo que consideran que estas variables son cuestionables como factores pronósticos<sup>59</sup>. Takakura et al<sup>60</sup> han comprobado que el corto intervalo libre de enfermedad es un factor de riesgo significativo en la aparición de recidivas tras la resección de en las MP de CCR, por lo que algunos autores consideran que se debe dejar transcurrir al menos 3 meses desde el descubrimiento de las MP hasta su intervención para así conocer el alcance real del proceso metastásico<sup>61</sup>.

Respecto a la supervivencia, los autores obtienen muy buenos resultados (92% en el primer año y 54% a los 5 años), similares a los de otras series publicadas<sup>53</sup> y consideran que estos resultados pueden estar en relación con el tratamiento quimioterápico adyuvante que recibieron la mayoría de sus pacientes. El uso de quimioterapia neoadyuvante y adyuvante<sup>59</sup>, principalmente con 5 fluoruracilo y cetuximab, ha permitido apreciar en el 37% de los pacientes tratados mutaciones en la familia de oncogenes KRas asociadas con falta de respuesta al tratamiento y reducción del intervalo libre de enfermedad<sup>62</sup>.

Los resultados obtenidos con el tratamiento quirúrgico de las MP de CCR son muy satisfactorios con buen pronóstico y altas tasas de supervivencia, pero la cirugía sólo es factible en pacientes que toleren la resección pulmonar. En pacientes no tributarios de tratamiento quirúrgico se deben considerar otros tratamientos alternativos, como la ablación por radiofrecuencia percutánea que logra una supervivencia a los 5 años del 34,9%<sup>63</sup> o el empleo de microondas que permite supervivencias a los 3 años en el 45% de los casos<sup>64</sup>, ambas técnicas con mínimos efectos adversos.

Actualmente, la mayor parte de los trabajos son estudios retrospectivos con casos heterogéneos y discordancia en la importancia pronóstica de diferentes factores, por lo que los autores<sup>4</sup> consideran evidente la necesidad de realizar estudios prospectivos y aleatorizados que permitan evaluar de forma efectiva el valor real del tratamiento quirúrgico y sus indicaciones precisas<sup>51</sup>.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

## Bibliografía

- Call S, Rami-Porta R, Serra-Mitjans M, Saumench R, Bidegain C, Iglesias M, et al. Extended cervical mediastinoscopy in the staging of bronchogenic carcinoma of the lung. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2008;34:1081-4.
- García-Olivé I, Monsó E, Andreo F, Sanz J, Castellà E, Llatjós M, et al. Sensitivity of linear endobronchial ultrasonography and guided transbronchial needle aspiration for the identification of nodal metastases in lung cancer staging. *Ultrasound in Med and Biol*. 2009;35:1271-73.
- Rami-Porta R, Tsuboi M. Sublobar resection for lung cancer. *Eur Respir J*. 2009;33:426-35.

4. Mongil Poce R, Pagés Navarrete C, Ruiz Navarrete JA, Roca Fernández J, Arrabal Sánchez R, Benítez Doménech A, et al. Análisis de supervivencia de la cirugía de resección de metástasis pulmonares de cáncer colorrectal. Arch Bronconeumol. 2009;45:235-9.
5. Kuzdzal J, Zielinski M, Papla B, Szlubowski A, Hauer L, Nabialek T, et al. Transcervical extended mediastinal lymphadenectomy – the new operative technique and early results in lung cancer staging. Eur J Cardiothorac Surg. 2005;27:384-90.
6. Mountain CF, Dresler CM. Regional lymph node classification for lungcancer staging. Chest. 1997;111:1718-23.
7. Lardinois D, De Leyn P, Van Schil P, Rami-Porta R, Waller D, Passlick B, et al. ESTS guidelines for intraoperative lymph node staging in non-small cell lung cancer. Eur J Cardiothorac Surg. 2006;30:787-92.
8. Ginsberg RJ, Rice TW, Golberg M, Walters PF, Schomocker BJ. Extended cervical mediastinoscopy. A single procedure for bronchogenic carcinoma of the left upper lobe. J Thorac Cardiovasc Surg. 1984;94:673-8.
9. Freixenet Guilart J, Gámez García P, Rodríguez de Castro P, Rodríguez Suarez P, Santana Rodríguez N, Varela de Ugarte A. Extended cervical mediastinoscopy in the staging of bronchogenic carcinoma. Ann Thorac Surg. 2000;70:1641-3.
10. Ginsberg RJ. The role of preoperative surgical staging in left upper lobe tumors. Ann Thorac Surg. 1994;57:526-7.
11. López L, Varela A, Freixinet J, Quevedo S, López Pujol J, Rodríguez de Castro F, et al. Extended cervical mediastinoscopy: prospective study of fifty cases. Ann Thorac Surg. 1994;57:555-8.
12. Kramer H, Groen HJM. Current concepts in the mediastinal lymph node staging of nonsmall cell lung cancer. Ann Surg. 2003;238:180-8.
13. De Leyn P, Lardinois D, Van Schil PE, Rami-Porta R, Passlick B, Zielinski M, et al. ESTS guidelines for preoperative lymph node staging for non-small cell lung cancer. Eur J Cardiothorac Surg. 2007;32:1-8.
14. Birim O, Kappetein AP, Stijnen T, Bogers AJ. Meta-analysis of positron emission tomographic and computed tomographic imaging in detecting mediastinal lymph node metastases in non-small cell lung cancer. Ann Thorac Surg. 2005;79:375-82.
15. Hürtgen M, Friedel G, Tomes H, Fritz P. Radical video-assisted mediastinoscopic lymphadenectomy (VAMLA)-technique and first results. Eur J Cardiothorac Surg. 2002;21:348-51.
16. López-Encuentra A, Martín de Nicolás JL, Paz-Ares L, Bartolomé A, por el Grupo Cooperativo de Carcinoma Broncogénico del Hospital Universitario 12 de Octubre de Madrid. Tratamiento multimodal en el carcinoma broncogénico no microcítico (N2) clínico: ¿cuál es la respuesta? Arch Bronconeumol. 2006;42:154.
17. Rami Porta R, Belda Sanchis J, Serra Mitjans M. Identificación del carcinoma broncogénico N0cy. Arch Bronconeumol. 2007;43:183; author reply 184.
18. Pozo-Rodríguez F, Martín de Nicolás JL, Sanchez-Nistal MA, Maldonado A, García de Barajas S, Calero-García R, et al. Accuracy of helical computed tomography and [18F] fluorodeoxyglucose positron emission tomography for identifying lymph node mediastinal metastases in potentially resectable non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol. 2005;23:8283-5.
19. Herth FJF, Eberhardt R, Vilmann P, Krasnik M, Ernst A. Real time endobronchial ultrasound guided transbronchial needle aspiration for sampling mediastinal lymph nodes. Thorax. 2006;61:795-8.
20. Herth FJF, Eberhardt R, Krasnik M, Ernst A. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration of lymph nodes in the radiologically and positron emission tomography normal mediastinum in patients with lung cancer. Chest. 2008;133:887-91.
21. Detterbeck FC. Please Lead, But Don't Mislead. Chest. 2008;134:672.
22. Meyers BF, Haddad F, Siegel BA, Zoole JB, Battafarano RJ, Veeramachaneni N, et al. Cost-effectiveness of routine mediastinoscopy in computed tomography- and positron emission tomography-screened patients with stage I lung cancer. J Thorac Cardiovasc Surg. 2006;131:822-9.
23. Detterbeck FC. Integration of mediastinal staging techniques for lung cancer. Semin Thorac Cardiovasc Surg. 2007;19:217-24.
24. Rintoul RC, Tournoy KG, El Daly H, Carroll NR, Buttery RC, Van Kralingen K, et al. EBUS-TBNA for the clarification of PET positive intra-thoracic lymph nodes-an international multi-centre experience. J Thorac Oncol. 2009;4:776; author reply 776-7.
25. Holty JEC, Kuschner WG, Gould MK. Accuracy of transbronchial needle aspiration in the diagnosis and staging of non-small cell lung cancer: a metaanalysis. Thorax. 2005;60:949-55.
26. Mateu-Navarro M, Rami-Porta R, Bastus-Piulats R, Cirera-Nogueras L, González-Pont G. Remediastinoscopy after induction chemotherapy in non-small cell lung cancer. Ann Thorac Surg. 2000;70:391-5.
27. Van Schil P, Van der Schoot J, Poniewierski J, Pauwels M, Carp L, Germonpré P, et al. Remediastinoscopy after neoadjuvant therapy for non-small cell lung cancer. LungCancer. 2002;37:281-5.
28. Larsen K, Krasnik M, Vilmann P, Jacobsen GK, Pedersen JH, Faurschou P, et al. Endoscopic ultrasound guided biopsy of mediastinal lesions has a major impact on patient management. Thorax. 2002;57:98-103.
29. Annema JT, Veselic M, Versteegh MI, Willems LN, Rabe KF. Mediastinal restaging: EUS-FNA offers a new perspective. Lung Cancer. 2003;42:311-8.
30. Cerfolio RJ, Ojha B, Bryant AS, Raghuvier V, Mountz JM, Bartolucci AA. The accuracy of integrated PET/CT compared with dedicated PET alone for the staging of patients with non-small cell lung cancer. Ann Thorac Surg. 2004;78:1017-23.
31. Goldstraw P. Selection of patients for surgery after induction chemotherapy for N2 non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol. 2006;24:3317-8.
32. Watanabe T, Okada A, Imakiire T, Koike T, Hirono T. Intentional limited resection for small peripheral lung cancer based on intraoperative pathologic exploration. Jpn J Thorac Cardiovasc Surg. 2005;53:29-35.
33. Mondello B, Sibilio M, Pavone A, Monaco F, Nunnari F, Micali V, et al. "Intentionally" limited pulmonary resection versus lobectomy for the treatment of peripheral stage IA non-small cell lung cancers. G Chir. 2007;28:7-12.
34. Mery CM, Pappas AN, Bueno R, Colson YL, Linden P, Sugarbaker DJ, et al. Similar long-term survival of elderly patients with non-small cell lung cancer treated with lobectomy or wedge resection within the Surveillance, Epidemiology, and End Results database. Chest. 2005;128:237-45.
35. Gonzalez-Aragonese F, Moreno Mata N, Simon Adiego C, Peñalver Pascual R, Gonzalez Casaurran G, Azacarate Perea L. Lung Cancer Surgery in the Elderly. Crit Rev Oncol Hematol. 2009;71:266-71.
36. Okada M, Yoshikawa K, Hata T, Tsubota N. Is segmentectomy with lymph node assessment an alternative to lobectomy for non-small cell lung cancer of 2 cm or smaller? Ann Thorac Surg. 2001;71:956-61.
37. Koike T, Yamato Y, Yoshiya K, Shimoyama T, Suzuki R. Intentional limited pulmonary resection for peripheral T1N0M0 small-sized lung cancer. J Thorac Cardiovasc Surg. 2003;125:924-8.
38. Miller DL, Rowland CM, Deschamps C, Allen MS, Trastek VF, Pailorero PC. Surgical treatment of non-small cell lung cancer 1 cm or less in diameter. Ann Thorac Surg. 2002;73:1545-51.
39. Sielen W, Stremmel C, Kirschbaum A, Hinterberger L, Stoelben E, Hasse J, et al. Frequency of local recurrence following segmentectomy of stage IA non-small cell lung cancer is influenced by segment localisation and width of resection margins implications for patient selection for segmentectomy. Eur J Cardiothorac Surg. 2007;31:522-8.
40. El-Sherif A, Fernando HC, Santos R, Pettiford B, Luketich JD, Close JM, et al. Margin and local recurrence after sublobar resection of non-small cell lung cancer. Ann Surg Oncol. 2007;14:2400-5.
41. Sielen W, Dango S, Kirschbaum A, Cucuruz B, Hörth W, Stremmel C, et al. Sublobar resections in stage IA non-small cell lung cancer: segmentectomies result in significantly better cancer-related survival than wedge resections. Eur J Cardiothorac Surg. 2008;33:728-34.
42. Takizawa T, Haga M, Yagi N, Terashima M, Uehara H, Yokoyama A, et al. Pulmonary function after segmentectomy for small peripheral carcinoma of the lung. J Thorac Cardiovasc Surg. 1999;118:538-41.
43. Voynov G, Heron DE, Lin CJ, Burton S, Chen A, Quinn A, et al. Intraoperative 125I Vicryl mesh brachytherapy after sublobar resection for high-risk stage I non-small cell lung cancer. Brachytherapy. 2005;4:278-85.
44. Fukuse T, Ogawa E, Chen F, Sakai H, Wada H. Limited surgery and radiofrequency ablation for recurrent lung cancer. Ann Thorac Surg. 2006;82:1506-8.
45. Colby TV, Noguchi M, Henschke C, Vazquez MF, Geiniger K, Yokota T, et al. Adenocarcinoma. En: Travis WD, Brambilla E, Müller-Hermelink HK, Harris CC, eds. World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics. Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart. Lyon, International Agency for Research on Cancer Press; 2004. p. 35-44.
46. Higashiyama M, Kodama K, Yokouchi H, Takami K, Mano M, Kido S, et al. Prognostic value of bronchiolo-alveolar carcinoma component of small lung adenocarcinoma. Ann Thorac Surg. 1999;68:2069-73.
47. Rami-Porta R, Wittekind C, Goldstraw P. Complete resection in lung cancer surgery: proposed definition. Lung Cancer. 2005;49:25-33.
48. 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;113:37-49.
49. Maeda R, Isowa N, Onuma H, Miura H, Harada T, Touge H, et al. Pulmonary resection for metastases from colorectal carcinoma. Interact Cardiovasc Thorac Surg. 2009;9:640-4.
50. Torres Lanzas J, Ríos Zambudio A. La cirugía de las metástasis pulmonares. Arch Bronconeumol. 2002;38:403-5.
51. Treasure T. Pulmonary metastasectomy for colorectal cancer: weak evidence and no randomised trials. Eur J Cardiothorac Surg. 2008;33:300-2.
52. Pagés Navarrete C, Ruiz Zafra J, Simón Adiego C, Díez Pina JM, CuetoLadrón de Guevara A, Sánchez-Palencia Ramos A. Tratamiento quirúrgico de las metástasis pulmonares: estudio de supervivencia. Arch Bronconeumol. 2000;36:569-73.
53. Pfanschmidt J, Dienemann H, Hoffmann H. Surgical resection of pulmonary metastases from colorectal cancer: a systematic review of published series. Ann Thorac Surg. 2007;84:324-38.
54. Pfanschmidt J, Bade S, Hoheisel J, Muley T, Dienemann H, Herpel E. Identification of immunohistochemical prognostic markers for survival after resection of pulmonary metastases from colorectal carcinoma. Thorac Cardiovasc Surg. 2009;57:403-8.
55. Wang H, Zhang J, Tian J, Qu B, Li T, Chen Y, et al. Using dual-tracer PET to predict the biologic behavior of human colorectal cancer. J Nucl Med. 2009;50:1857-64.
56. Nie Y, Li Q, Li F, Pu Y, Appelbaum D, Doi K. Integrating PET and CT information to improve diagnostic accuracy for lung nodules: A semiautomatic computer-aided method. J Nucl Med. 2006;47:1075-80.
57. Welter S, Jacobs J, Krbek T, Poettgen C, Stamatis G. Prognostic impact of lymph node involvement in pulmonary metastases from colorectal cancer. Eur J Cardiothorac Surg. 2007;31:167-72.
58. Barbetakis N, Asteriou C, Boukovinas I, Tsilikas C. eComment: The role of lymph node dissection in pulmonary resection for metastases from colorectal cancer. Interact Cardiovasc Thorac Surg. 2009;9:644.
59. Muñoz Llerena A, Carrera Revilla S, Gil-Negrete Laborda A, Pac Ferrer J, Barceló Galíndez R, López Vivanco G. Factores pronósticos de metástasis pulmonares resecables de carcinoma colorrectal. Arch Bronconeumol. 2007;43:309-16.
60. Takakura Y, Miyata Y, Okajima M, Okada M, Ohdan H. Short disease-free interval is a significant risk factor for intrapulmonary recurrence after resection of pulmonary metastases in colorectal cancer. Colorectal Dis. 2009. [En prensa]

61. Tanaka Y, Maniwa Y, Nishio W, Yoshimura M, Okita Y. The optimal timing to resect pulmonary metastasis. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2008;33:1135-8.
62. Souglakos J, Philips J, Wang R, Marwah S, Silver M, Tzardi M, et al. Prognostic and predictive value of common mutations for treatment response and survival in patients with metastatic colorectal cancer. *Br J Cancer*. 2009;101:465-72.
63. Yamakado K, Inoue Y, Takao M, Takaki H, Nakatsuka A, Uraki J, et al. Long-term results of radiofrequency ablation in colorectal lung metastases: single center experience. *Oncol Rep*. 2009;22:885-91.
64. Wolf FJ, Grand DJ, Machan JT, Dipetrillo TA, Mayo-Smith WW, Dupuy DE. Microwave ablation of lung malignancies: effectiveness, CT findings, and safety in 50 patients. *Radiology*. 2008;247:871-9.