

Factores pronósticos en el tratamiento quirúrgico de las metástasis pulmonares

Tutor: Dr. M. García-Yuste

**Co-tutor: Dr. JM. Matilla. Cátedra de Cirugía Torácica del
HCU de Valladolid**

Autor: Cristina Bailón Cuadrado

Facultad de Medicina. Universidad de Valladolid.

Factores pronósticos en el tratamiento de las metástasis pulmonares

1) Resumen:

En este trabajo se han revisado los factores que determinan el pronóstico de los pacientes con metástasis pulmonares de cáncer colorrectal. Para ello se han revisado artículos científicos que evalúan factores más conocidos como número de metástasis, el intervalo libre de enfermedad y la afectación linfática; y también otros menos claramente establecidos como los niveles de CEA preoperatorios.

En primer lugar hemos descrito estos factores pronósticos bien definidos en cuanto a su influencia en la supervivencia postresección, como el número de metástasis y su diámetro, afectación linfática, cirugía de resección completa y tipo histológico. Posteriormente algunos factores característicos de la metástasis y que afectan al pronóstico de manera independiente, como la invasión linfática e invasión pleural entre otros, y la tendencia a crear vasos linfáticos. El número de metástasis ha demostrado ser uno de los factores pronósticos más importantes. Se han estudiado también factores dependientes del paciente y factores genéticos propios de la lesión.

Los factores que han demostrado una mayor influencia son el número de metástasis, la presencia de afectación linfática, y la localización de los ganglios linfáticos afectados (único, bilateral o múltiple, e hilar o mediastínico). Son factores de buen pronóstico la resección completa y el

bajo grado histológico. También se deben tener en cuenta los niveles séricos preoperatorios de CEA, el intervalo libre de enfermedad, la propagación aérea de células tumorales, la expresión de pSTAT3, c-MET y FOS-B.

2) Introducción

El cáncer colorrectal es aún una causa importante de mortalidad en los países occidentales. La mayoría de los pacientes diagnosticados de cáncer de colon se someten a cirugía de resección de la neoplasia primaria; aun así la mitad de los pacientes resecados presenta persistencia de la enfermedad. La recurrencia tumoral se debe mayoritariamente a las metástasis. En este estadio IV, el tratamiento estándar es la quimioterapia. Sin embargo, la resección quirúrgica de las metástasis pulmonares puede suponer una opción curativa en algunos casos seleccionados, y ha resultado un método seguro y de resultado potencialmente bueno.

Los factores pronósticos de los que depende la supervivencia después de la resección quirúrgica han sido objeto de múltiples ensayos clínicos. Algunos de ellos, como el número de metástasis, el intervalo libre de enfermedad y la afectación linfática han sido claramente establecidos; otros en cambio como los niveles de antígeno carcinoembrionario (CEA), la bilateralidad, la propagación aérea de células cancerígenas, o la expresión tumoral de c-Met o pSTAT3 están todavía peor definidos.

3) Objetivo:

El objetivo de este trabajo es realizar una revisión de artículos científicos sobre la materia con el fin de extraer una visión clara de cuáles son los factores pronósticos que se tendrán en cuenta a la hora de ofrecer un tratamiento quirúrgico de metastasectomía a un paciente con metástasis pulmonares de cáncer colorrectal.

4) Materiales y métodos:

Se han revisado una serie de artículos científicos que exponen estudios sobre este tema, y ellos se han extraído unas cuestiones fundamentales sobre las que elaborar ese trabajo:

- Factores pronósticos bien definidos en cuanto a su influencia en la supervivencia postresección, como el número de metástasis y su diámetro, afectación ganglionar, intervalo libre de enfermedad (ILE), cirugía de resección completa y tipo histológico.

- Factores característicos de la metástasis y que afectan al pronóstico de manera independiente, como la propagación aérea de grupos de células cancerígenas circulantes (ASFC), invasión angiolinfática, e invasión pleural.

- El carácter invasivo de la metástasis, especialmente la invasión ganglionar linfática, la localización de los ganglios linfáticos afectados y la tendencia a crear vasos linfáticos.

- Número de metástasis y su importancia en la tasa de recidivas postresección así como su influencia en la supervivencia.

- Factores dependientes del paciente, como niveles séricos preoperatorios elevados del marcador tumoral CEA, o edad mayor o menor de 50 años.

- Factores genéticos propios de la lesión, como a sobreexpresión de FOS-B, pSTAT3 y c-MET.

Posteriormente se ha seleccionado una bibliografía de artículos, de los cuales se han extraído los resultados estadísticos y las conclusiones, que han sido objeto de discusión en este trabajo para elaborar unas conclusiones propias de cuáles serían los factores pronósticos más influyentes a la hora de guiar el tratamiento de las metástasis pulmonares de cáncer colorrectal.

5) Revisión de artículos:

I. Factores pronósticos característicos de la metástasis:

La tasa de supervivencia postoperatoria en la cirugía de resección de metástasis pulmonares de cáncer de colon, fue 61.4% (Shiono S et al.)¹

En este estudio, se concluyó que diferentes características de la metástasis, tales como la propagación aérea de grupos de células cancerígenas circulantes (ASFC) ($p = 0.004$)(La propagación aérea de grupos de células cancerígenas circulantes se producen por la presencia de grupos de células cancerígenas en el espacio alveolar separadas al menos 0.5mm de la lesión metastásica principal); la invasión vascular ($p = 0.002$); la invasión linfática ($p = 0.032$); y la invasión pleural ($p = 0.037$) son factores pronósticos con influencia significativa.

Los análisis multivariantes expusieron que la invasión vascular ($p = 0.02$) y ASFC ($p = 0.02$) son factores pronósticos independientes.

La tasa de supervivencia a cinco años de los pacientes cuyas lesiones eran positivas para invasión vascular y ASFC fue del 24.7%, y además mucho menor que en pacientes que presentaron ASFC sin invasión vascular (78.6%), o invasión vascular sin ASFC (80.2%); o que en pacientes cuyas lesiones eran negativas para ambos factores (93.3%) ($p = 0.0002$).

En otro estudio (Regnard JF, Nicolosi M et al)² sobre los resultados a largo plazo y los factores pronósticos después de la resección pulmonar de las metástasis de cáncer colorrectal se determinó que los factores pronósticos significativos fueron la resección completa de la lesión, y la ausencia de afectación linfática.

Asimismo, y ampliando un poco más los factores estudiados, el Hospital Universitario Virgen Macarena de Sevilla publicó un artículo (Javier Ayarra Jarne, Rafael Jiménez Merchán et al)³ en 'Artículos de Bronconeumología' en el que se realiza un análisis de un estudio retrospectivo en 148 pacientes de los factores pronósticos de supervivencia

en la cirugía de las metástasis pulmonares de diferentes tumores y órganos. Se valoraron los siguientes factores pronósticos: número de metástasis y su diámetro, adenopatías invadidas, cirugía completa y tipo histológico, para un nivel de significación del 95%.

Los factores que resultaron significativamente influyentes fueron el número de metástasis ($p < 0,05$), la presencia de adenopatías invadidas ($p < 0,05$), su diámetro ($p < 0,05$), la cirugía completa ($p < 0,05$) y, sobre todo, el tipo histológico ($p < 0,05$).

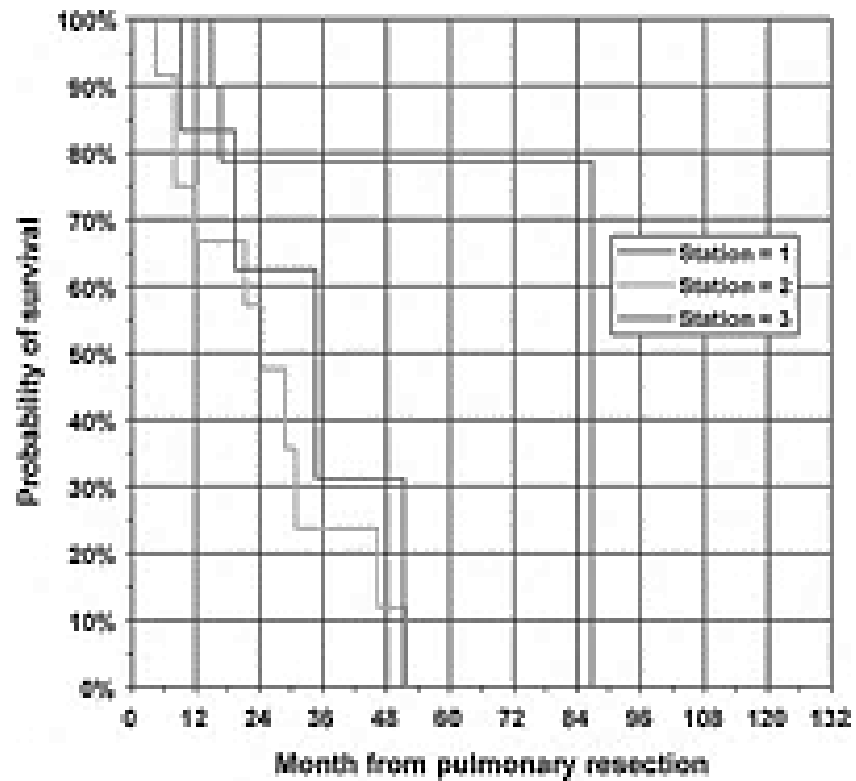
La incidencia de la afectación linfática torácica parece ser uno de los factores más importantes (García-Yuste M, Cassivi S et al)⁴. Determinar el impacto en la supervivencia de este tipo de propagación linfática puede ayudar a discernir cuándo la enfermedad ganglionar identificada preoperatoriamente es una contraindicación absoluta a la metastasectomía. La videotoracoscopia es una herramienta válida y segura a la hora de estadiar la enfermedad metastásica. Los autores hacen mayor hincapié en no operar pacientes en los que puedan quedar afectaciones que no se puedan curar.

En 2006 Stefan Welter et al (Stefan Welter, Jan Jacobset al)⁵ publicó un estudio cuyo objetivo consistía en identificar el impacto pronóstico de la evidenciación de afectación linfática inesperada en pacientes intervenidos mediante resección quirúrgica de metástasis pulmonares de cáncer colorrectal.

La mediana de tiempo de supervivencia en pacientes con y sin metástasis fue de 34.7 y 48.7 meses, respectivamente ($p=0.02$), con una tasa de supervivencia a 5 años del 19.2% y 42%. Por lo tanto, la afectación linfática fue un factor pronóstico independiente con $p=0.038$ en el análisis multivariante (regresión de Cox).

Además, se compararon las tasas de supervivencia según la localización de la afectación linfática. En el grupo con afectación hilar o mediastínica no hubo ningún superviviente a 5 años; mientras que las tasas

de supervivencia en pacientes con afectación linfática únicamente intrapulmonar fueron de 78.5% y de 13.4%. Por lo tanto, se concluyó los pacientes con metástasis mediastínicas demostradas no son buenos candidatos para la resección.



Survival depending on the involved position of lymph nodes.

Station 1 = pulmonary, station 2 = hilar, station 3 = mediastinal.

Saito, en un estudio en 2000 en Japón, obtuvo una supervivencia a cinco años del 53.6% para los pacientes sin afectación linfática hilar o mediastínica, en contra a la supervivencia a 4 años del 6.2% de pacientes que sí presentaron afectación linfática hilar o mediastínica ($P < .001$) (Saito Y, Omiya H et al)⁶. El hallazgo intraoperatorio de ganglios linfáticos intratorácicos metastásicos se correlaciona con un peor pronóstico (Stefan Welter, Jan Jacobset al)⁵, pero la mediana de supervivencia postcirugía de 34.7 meses en casos seleccionados parece ser alentadora en comparación con los resultados publicados de quimioterapia exclusivamente.

La tendencia a crear vasos linfáticos de las metástasis pulmonares de cáncer colorrectal ha sido asociada a recurrencias tempranas en ganglios linfáticos, y a una menor tasa de supervivencia absoluta. (Schweiger T, Nikolowsky C et al)⁷.

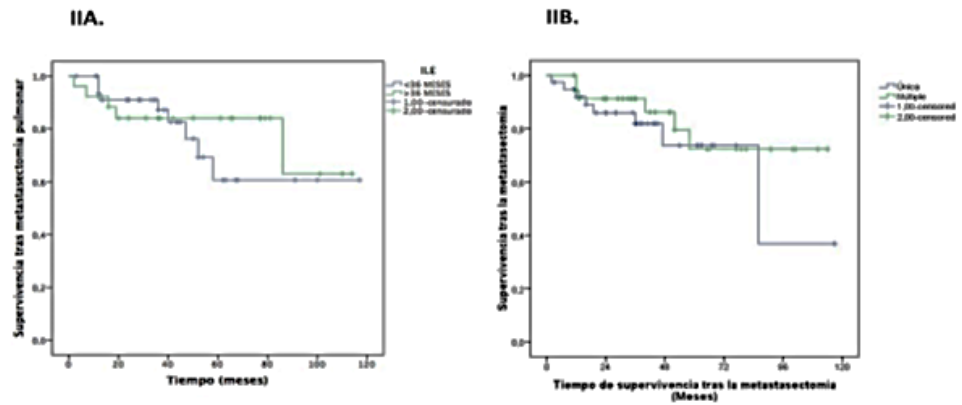
Los ganglios linfáticos positivos en las metástasis pulmonares fueron asociados con un peor pronóstico y una tasa de supervivencia a cinco años <20%.

Se estudiaron muestras de metástasis pulmonares y de sus correspondientes tumores primarios, registrando la densidad de microvasos linfáticos (expresada en microvasos/campo \pm DS) y la invasión linfovascular. La densidad de microvasos fue de 13.9 ± 8.1 en las metástasis pulmonares y de 13.3 ± 8.5 en sus correspondientes tumores primarios. La invasión de los vasos linfáticos fue evidente en el 46.5% de las metástasis y en el 58.6% de los cánceres primarios.

Las muestras con alta densidad de vasos linfáticos demostraron tener una mayor tendencia a la invasión linfática, la cual se asoció con recurrencias tempranas del tumor en ganglios linfáticos intratorácicos y menor supervivencia absoluta ($p < 0.001$ and $p = 0.029$).

Junto con la afectación linfática, el número de metástasis pulmonares es otro de los factores más influyentes en el pronóstico. Recientemente, en un estudio retrospectivo en 75 pacientes, tratados quirúrgicamente de metástasis pulmonares de carcinoma colorrectal, neoplasia primitiva tratada quirúrgicamente y controlada, y sin metástasis extrapulmonares (Loreto Berjón de la Vega, Jose María Matilla González et al)⁸, se ha concluido que el número de metástasis influyó significativamente en la recidiva pulmonar tras la metastasectomía, con una influencia estadísticamente significativa en recidiva metastásica pulmonar entre metástasis única vs. múltiple ($p=0,053$). Sin embargo, para otros factores considerados en el estudio, como la bilateralidad de las lesiones o el intervalo libre de enfermedad (ILE) no se objetivó una influencia significativa en la recidiva pulmonar (ILE >/<24 meses ($p=0,99$), ILE >/<36 meses ($p=0,267$) y presencia metástasis

bilaterales ($p=0,98$)), ni tampoco en la supervivencia tras metastasectomía (ILE $>/<24$ meses ($p=0,22$), ILE $>/<36$ meses ($p=0,661$), bilateralidad ($p=0,165$)). La presencia de metástasis múltiple, aunque como hemos comentado influyó en la recidiva pulmonar, no demostró una influencia significativa en la supervivencia tras metastasectomía ($p=0,117$).



IIA: Supervivencia con intervalo libre de enfermedad $>/< 36$ meses.
IIB: Supervivencia con el número de metástasis pulmonares.

Estos resultados contrastan con los obtenidos por Welter(Stefan Welter, JanJacobset al)⁵, en cuyo estudio el intervalo libre de enfermedad tampoco fue un factor predictor importante en la supervivencia. Por el contrario, el número de metástasis sí se objetivó como un fuerte factor predictor de supervivencia. Los pacientes con una metástasis presentaron una mediana de supervivencia de 58.6 meses, en comparación con los pacientes con más de 10 metástasis, que presentaron una mediana de supervivencia de 24.0 meses. Esto supone una diferencia estadísticamente significativa ($p=0.002$).

Por otra parte, la supervivencia a cinco años en pacientes con una concentración sérica de antígeno carcinoembrionario (CEA) menor de 10 ng/mL fue del 42.7%, en comparación con la supervivencia a 4 años del 15.1% en pacientes con CEA de 10 ng/mL o más ($P <.0001$). Se concluye que la elevación del marcador tumoral CEA es un factor pronóstico significativo independiente. (Saito Y, Omiya H et al)⁶.

Incluso ajustando a valores más bajos de CEA, Pfannschmidt J (Pfannschmidt J, Bade S et al)⁹ observó una supervivencia significativamente mayor en un análisis multivariante en pacientes con CEA sérico pretoracotomía no mayor de 4.2 ng/mL ($p=0.001$).

La Asociación Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) y el Grupo Español de Metástasis Pulmonares de Carcinoma Colorrectal (GECMP-CCR) ha constituido con estos cuatro factores pronósticos (intervalo libre de enfermedad, niveles de CEA, bilateralidad y afectación linfática intratorácica) un modelo causal de supervivencia de primera elección, en un estudio multicéntrico de cohortes publicado en 2016 (Embun R, Rivas de Andrés JJ et al)¹⁰.

El modelo de supervivencia resultante consiste en un intervalo libre de enfermedad de 12 meses o menos (hazard ratio 1.76; intervalo de confianza del 95%, (1.21 a 2.54); $p = 0.003$), CEA superior a 5 ng/mL (HazardRatio 1.50; intervalo de confianza de 95% (1.04 a 2.17); $p = 0.028$); enfermedad pulmonar bilateral (HazardRatio 1.81; intervalo de confianza de 95%, (1.20 a 2.75); $p = 0.005$); y afectación linfática intratorácica (HazardRatio 2.71; intervalo de confianza 95%, (1.44 a 5.12); $p = 0.002$).

II. Factores pronósticos dependientes de la expresión génica de la metástasis:

- Influencia clínica de la expresión de c-MET:

El papel de la c-MET tirosin-quinasa en el desarrollo de diversos cánceres es de sobra conocido, y el significado pronóstico de su expresión en el cáncer de colon ha sido ya descrito. Sin embargo, la expresión de c-MET en relación al pronóstico clínico de las metástasis pulmonares está poco estudiado.

Nos hemos basado en los resultados de un estudio (Schweiger T, Starkl V et al)¹¹ desarrollado entre 2009 y 2013, en 84 pacientes, sobre el

impacto clínico de la expresión de c-MET en el pronóstico de las metastasis pulmonares de cáncer colorectal.

La expresión de c-MET fue significativamente mayor en la zona invasiva de las metastasis en comparación con la zona central del tumor ($P = 0.020$) y se asoció a la expresión de pSTAT3 en el núcleo ($P = 0.042$).

La sobreexpresión de pSTAT3 pero no la de c-MET en las metastasis pulmonares se asoció al tiempo de recurrencia tumoral después de la metastasectomía ($P = 0.036$).

Los pacientes que sobreexpresaron c-MET o pSTAT3 en las metastasis pulmonares presentaron de manera significativa una menor supervivencia absoluta después de la metastasectomía ($P = 0.023$ y 0.008 , respectivamente).

- Pfannschmidt J (Pfannschmidt J, Bade S et al)⁹ investigó inmunohistoquímicamente la expresión del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), del homólogo B del oncogén viral del osteosarcoma murino FBJ (FOS-B), y del antígeno de melanoma (MAGE-A), concluyendo que la expresión de FOS-B en las células tumorales puede ser una tendencia hacia una favorable supervivencia libre de enfermedad después de la metastasectomía pulmonar ($p=0.059$). No se encontraron diferencias significativas en la tasa de supervivencia absoluta ni en la tasa de supervivencia sin recurrencias en pacientes que expresaron VEGF o el antígeno MAGE-A en las células pulmonares metastásicas.

- Aunque hasta ahora nos hemos centrado en las metastasis pulmonares procedentes de un tumor primario colorectal, cabe destacar un estudio realizado en una cohorte de pacientes afectados de metastasis pulmonares de melanoma, cuyo objetivo es la caracterización genética para la evaluación de BRAF, NRAS y EGFR. En este estudio (Ulivieri A, Cardillo G et al)⁷ se concluyó que BRAF o NRAS presentaban mutaciones en el 52% y el 20% de los casos, mientras que cKIT no estaba afectado. Los pacientes con mutaciones de NRAS presentaron metastasis pulmonares en cinco años desde el melanoma primario, con lesiones

mayores comparadas con BRAF (diámetro principal de 3.3 ± 2.2 cm vs 1.9 ± 1.1 cm, $p = 0.2$). Además, el análisis de regresión de Cox reveló que la mutación de NRAS es el único factor predictivo de menor supervivencia del melanoma primario ($p = 0.039$, OR = 5.5 (1.1-27.6)).

6) Discusión y resultados:

Los factores que demostraron tener una influencia positiva en el pronóstico fueron la edad menor de 50 años (influencia del 3% en algunas series, aunque Welter⁵ definió en su estudio una influencia atribuible a la edad del 0%), bajo grado histológico tumoral, no afectación linfática observable por VATS y cirugía de resección completa. El sexo no fue un factor predictor de supervivencia.

Los factores que más influyeron en el pronóstico fueron el número de metástasis, el diámetro de éstas, la presencia de adenopatías invadidas, la cirugía completa y, sobre todo, el tipo histológico. El número de metástasis, su diámetro y la bilateralidad no contraindica cirugía, pero son factores que influyen en el pronóstico.

El carácter invasivo de la metástasis, ya sea invasión vascular, como invasión pleural o linfática son factores de peor pronóstico. Especialmente, la invasión linfática juega un papel importante en la prognosis, y se ha estudiado tanto su influencia aislada como la importancia de la localización de las metástasis, de modo que la presencia exclusiva de metástasis intratorácicas es aún sustrato de cirugía, debido a que aunque no se tratara de una cirugía estrictamente curativa, los resultados de supervivencia a cinco años, en comparación con los resultados del tratamiento exclusivamente quimioterápico, son alentadores. Sin embargo, en caso de presentarse metástasis linfáticas hiliares o mediastínicas tienen una supervivencia nula a cinco años, por lo que no se plantea la resección como opción terapéutica.

La alta densidad de vasos linfáticos y la invasión linfática, se asocian a recurrencias tempranas y menor supervivencia absoluta. El fenotipo metastásico con tendencia a crear vasos linfáticos está asociado con un mal pronóstico. Por lo tanto, se debe valorar la propagación linfática y su impacto en la supervivencia, para determinar en que casos la metastasectomía puede resultar beneficiosa, o por el contrario estar contraindicada.

En cuanto a la influencia de la existencia de una metástasis única, para Berjón L⁸ supone un factor que influye en la tasa de recidiva, pero no en la supervivencia absoluta. Por el contrario, para Welter⁵, la presencia de metástasis única es un factor positivo e influyente tanto en la supervivencia como en la tasa de recidivas. Sin embargo, los dos estudios anteriores coinciden en que el intervalo libre de enfermedad no aporta una influencia claramente significativa.

La propagación aérea de grupos de células cancerígenas circulantes (ASFC) es un factor independiente de mal pronóstico, al igual que los valores del marcador tumoral CEA > 4.2 nanog/ml antes de metastasectomía.

Recientemente la SEPAR ha postulado cuatro factores como los más importantes a tener en cuenta a la hora de valorar el pronóstico postquirúrgico¹¹. Estos factores, que constituyen un modelo causal de supervivencia, son el intervalo libre de enfermedad, niveles de CEA, bilateralidad y afectación linfática intratorácica.

La sobreexpresión de c-MET o pSTAT3 en las metástasis pulmonares conlleva una menor supervivencia postquirúrgica. La expresión de FOS-B en las células tumorales puede ser una tendencia hacia una favorable supervivencia libre de enfermedad después de la

metastasectomía pulmonar. Sin embargo, la presencia de VEGF o MAGE-A no ha demostrado una influencia significativa.

En la evaluación de BRAF, NRAS y EGFR en las metastasis pulmonares de melanoma, se determinó que NRAS es un factor predictivo de menor supervivencia, sin obtener resultados estadísticamente significativos para BRAF y cKIT.

7) Conclusión:

Los factores más importantes a valorar a la hora de ofrecer un tratamiento de resección de metástasis a un paciente con metástasis pulmonares de un carcinoma colorrectal son el número de metástasis y la presencia de afectación linfática demostrada por videotoracoscopia, y la localización de los ganglios linfáticos afectados. En caso de ser bilateral o múltiple, o hilar o mediastínica, se optaría directamente por el tratamiento quimioterápico. Son factores de buen pronóstico la resección completa y el bajo grado histológico. Otros factores a tener en cuenta deben ser los niveles séricos preoperatorios de CEA y el intervalo libre de enfermedad. La propagación aérea de células tumorales, la expresión de pSTAT3, c-MET y FOS-B son factores independientes que influyen en el pronóstico.

La valoración de estos factores constituye una herramienta importante a la hora de ofrecer opción terapéutica individualizada a los pacientes con metástasis pulmonares de carcinoma colorrectal.

La selección de pacientes con factores pronósticos positivos permite conseguir una tasa de supervivencia aceptable a largo plazo.

8) Referencias bibliográficas:

1. Shiono S, Ishii G, Nagai K, Yoshida J, Nishimura M, Murata Y, et al. Histopathologic prognostic factors in resected colorectal lung metastases. *Ann Thorac Surg.* 2005 Jan;79(1):278-82; discussion 283.
2. Regnard JF, Nicolosi M, Coggia M, Spaggiari L, Fourquier P, Levi JF et al. Results of surgical treatment of lung metastases from colorectal cancers. *Gastroenterol Clin Biol.* 1995 Apr;19(4):378-84.
3. Javier Ayarra Jarne, Rafael Jiménez Merchán, Miguel Congregado Loscertales, Juan Carlos Girón Arjona, Gregorio Gallardo Valera, Ana Isabel Triviño Ramírez et al. Resection of Pulmonary Metastases in 148 Patients: Analysis of Prognostic Factors. *Arch Bronconeumol.* 2008;44:525-30 - Vol. 44 Num.10 DOI: 10.1016/S1579-2129(08)60098-1. Disponible en: <http://www.archbronconeumol.org/en/resection-pulmonary-metastases-in-148/articulo-resumen/S1579212908600981/>
4. García-Yuste M, Cassivi S, Paleru C. Thoracic lymphatic involvement in patients having pulmonary metastasectomy: incidence and the effect on prognosis. *J Thorac Oncol.* 2010 Jun;5(6 Suppl 2):S166-9. doi: 10.1097/JTO.0b013e3181dcf920
5. Stefan Welter, Jan Jacobs, Thomas Krbek, Christoph Poettgen y Georgios Stamatis. Prognostic impact of lymph node involvement in pulmonary metastases from colorectal cancer. *Eur J Cardiothorac Surg* (2007) 31(2): 167-172. doi:10.1016/j.ejcts.2006.11.004.
6. Saito Y, Omiya H, Kohno K, Kobayashi T, Itoi K, Teramachi M. Pulmonary metastasectomy for 165 patients with colorectal carcinoma: A prognostic assessment. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2002 Nov;124(5):1007-13.
7. Schweiger T, Nikolowsky C, Graeter T, Seebacher G, Laufer J, Glueck O et al. Increased lymphangiogenesis in

lung metastases from colorectal cancer is associated with early lymph node recurrence and decreased overall survival. *Clin Exp Metastasis*. 2016 Feb;33(2):133-41. doi: 10.1007/s10585-015-9763-9. Epub 2015 Oct 23.

8. Loreto Berjón de la Vega, Jose María Matilla González, Wolker Antonio TavarezEstevez, Cristina Beatriz García Rico, Ángel Cilleruelo Ramos, Begoña Gregorio Crespo, Manuel Castanedo Allende, Mariano García Yuste. Factores pronósticos en metástasis pulmonares resecables de carcinoma colorrectal. En prensa. Servicio de Cirugía Torácica. Hospital Clínico Universitario de Valladolid. Servicio de Salud de Castilla y León. España.
9. Pfannschmidt 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 Oct;57(7):403-8. doi: 10.1055/s-0029-1185820. Epub 2009 Sep 30.
10. Embun R, Rivas de Andrés JJ, Call S, de Olaiz Navarro B, Spanish Group of Lung Metastases of Colo-Rectal Cancer (GECMP-CCR) of the Spanish Society of Pneumology and Thoracic Surgery (SEPAR), et al. Causal Model of Survival After Pulmonary Metastectomy of Colorectal Cancer: A Nationwide Prospective Registry. *Ann Thorac Surg*. 2016 Mar 4. pii: S0003-4975(15)020081 doi: 10.1016/j.athoracsur.2015.12.017.
11. Schweiger T, Starkl V, Glueck O, Glogner C, Traxler D, Jedamzik J et al. Clinical impact of cMET expression and mutational status in patients with colorectal cancer lung metastases. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2016 Apr;49(4):1103-11. doi: 10.1093/ejcts/ezv323. Epub 2015 Oct 24.
12. Ulivieri A, Cardillo G, Manente L, Paone G, Mancuso AP, Vigna L et al. Molecular characterization of a selected cohort of patients affected by pulmonary metastases of malignant melanoma: Hints from BRAF,

NRAS and EGFR evaluation. *Oncotarget*. 2015 Aug 14;6(23):19868-79.