

Resección de las metástasis pulmonares en cáncer colo-rectal

Factores que influyen en la sobrevida

Resection of pulmonary metastasis in colo-rectal cancer, factors that influence in the survival

Jorge Ramón Lucena Olavarrieta*

RESUMEN

Objetivos: evaluar los factores pronósticos y definir los subgrupos de pacientes que se beneficiaron con la resección de las metástasis pulmonares.

Pacientes Métodos: entre 1978 a 2004, 125 pacientes, con metástasis pulmonares por cáncer colo-rectal fueron sometidos a resección quirúrgica. El seguimiento promedio fue de 32,4+3,2 meses. Criterios de inclusión: pacientes sin recurrencia extratorácica, no más de tres lesiones, función cardiorrespiratoria adecuada.

La lobectomía fue el procedimiento más frecuente. Se realizó el análisis uni y multivariado con la prueba de regresión de Cox, con valores de $p = 0.05$.

Resultados: el 54,4% correspondió al sexo masculino ($n = 68$), promedio para la edad $53,04 \pm 11,5$ años. La sobrevida total fue en promedio de 33 meses, con porcentajes a los tres y cinco años de 47 y 27%. El tamaño de la metástasis, la extensión de la resección y el intervalo libre de enfermedad resultaron factores independientes en relación con el pronóstico. El análisis de los subgrupos definió dos variables relevantes para la clasificación en cuanto al pronóstico: pacientes con metástasis de tamaño de $3.75 \pm 2,3$ cm o menos, con un intervalo libre de enfermedad de más de 10 meses; y pacientes con grandes metástasis e intervalo libre corto. El promedio de sobrevida a los 5 años fue de 45 meses y 39% en el primer grupo, y 24 meses y menos del 11% en el segundo.

Conclusiones. El análisis de subgrupos proporciona criterios para la selección de la resecciones pulmonares en el cáncer colo-rectal y permite sugerir estratificarlos en alto o bajo riesgo, pues son estos últimos quienes se benefician mejor con la cirugía.

Palabras Claves. Resección pulmonar, metástasis, alto riesgo, lobectomía, sobrevida.

ABSTRACT

The aim of this study was evaluate clinically relevant prognostic factors and to define a subgroup of patients who would most benefit from such surgery.

Patients and methods: 125 patients with pulmonary metastases from colorectal cancer underwent lung resections. Median follow-up was 32,4+3,2 months. Patients who had no evidence of recurrent extrathoracic disease, no more than three metastases on either side, lobectomy as the maximal surgical procedure, and adequate cardiorespiratory function were eligible for surgery. Univariate and multivariate Cox regression, and classification and regression tree subgroup analyses were performed, $p = 0.05$.

Results: men 54,4% (1,19 / 1). Median age 53,04+-11,5 years. Overall median survival was 33 months, with 3 and 5 years survival rates of 47 and 27 per cent respectively. Size of metastases and extent of resection were identified as independent prognostic factors. Primary tumour stage was significant in univariate analysis. Subgroup analysis defined two statically relevant prognostic groups: patients with maximum metastasis size of 3.75 cm or less with a disease-free interval of more than 10 months and patients with larger metastases and a shorter disease-free interval. Median survival and 5 year survival were 45 months and 39 per cent in the former group, and 24 months and less than 11 per cent in the latter.

Conclusion: subgroup analysis provided criteria for the selection of patients for resection of lung metastases from colorectal cancer and differentiated between those at high or low risk or early tumour progression; the later patients would benefit most from surgery.

Key Words. survival, resection, pulmonary metastases, colorectal cancer, recurrent, extrathoracic disease lobectomy.

INTRODUCCIÓN

Alrededor del 10% de los cánceres colo-rectales presentan metástasis localizadas en el pulmón, solamente el 2 al 4% de los pacientes con recurrencia de este tipo de neoplasia tienen metástasis pulmonares

(1, 2). Las opciones para su tratamiento incluyen: cirugía y quimioterapia.

Los criterios oncológicos para la resección quirúrgica se basan en: tipo histológico del tumor, estado de salud y factores de pronóstico. Los resultados de la

* Profesor Titular de Cirugía. Cátedra de Técnica Quirúrgica Escuela Luis Razetti Facultad de Medicina Universidad Central de Venezuela
Correspondencia. Jorge Lucena. Cátedra de Técnica Quirúrgica primer piso del Instituto Anatómico José Izquierdo Ciudad Universitaria Caracas, Venezuela, Correo electrónico. Jorge_Lucena@Yahoo.com.

cirugía están determinados por la recidiva local y la diseminación a distancia (**MT**); particularmente la localizada en el hígado y la presencia de metástasis pulmonares.

Los datos publicados hasta la fecha sobre los factores pronósticos luego de la resección de las metástasis en el cáncer colo-rectal son contradictorios. Adicionalmente, las indicaciones para la quimioterapia en sus diferentes modalidades no han sido bien establecidas. Numerosos estudios fallan en la estratificación por subgrupos de los pacientes y omiten en el análisis las variables oncológicas básicas (3).

El propósito de esta investigación es el analizar los datos recolectados prospectivamente de un grupo de pacientes con este diagnóstico, de la sección de Cirugía Torácica no Cardíaca del Servicio de Cirugía General número 1 en el Hospital Universitario Miguel Pérez Carreño de Caracas, Venezuela e identificar los factores determinantes en el pronóstico luego de la resección de las metástasis pulmonares.

PACIENTES Y MÉTODOS

Entre octubre de 1978 y diciembre de 2004, se estudiaron prospectivamente 125 pacientes con diagnóstico de metástasis pulmonares de cáncer colo-rectal; que fueron sometidos a resección quirúrgica tanto por Cirugía Convencional (**CC**) como por Cirugía Vídeo – Torácica (**CVT**).

Los criterios oncológicos para ingresar al estudio fueron: presencia de un máximo de tres metástasis en algunos de los dos pulmones, identificadas por Tomografía Axial Computarizada (**TAC**), Ultrasonografía (**USG**) o Resonancia Magnética Nuclear (**RMN**). Completa resección del tumor primario, sin evidencias de recurrencia extratorácicas a la colonoscopia, TAC abdominal o pélvico, adecuada función cardiorespiratoria como mínimos requerimientos para realizar las resecciones anatómicas (lobectomía) o extra-anatómicas (atípicas-transegmentectomías-subsegmentectomías). No se excluyeron del análisis aquellos pacientes sin intervalo libre de enfermedad o con metástasis pulmonares bilaterales.

La posibilidad de realizar la resección pulmonar mediante toracotomía **CC** o **CVT** fue valorada por espirometría y evaluación cardiovascular.

Las alteraciones funcionales presentes (**EPOC**) fueron tratadas médicamente y se indicó fisioterapia respiratoria (espirometría incentiva-percusión torácica y drenaje postural) en el preoperatorio.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los datos recolectados prospectivamente fueron analizados e interpretados utilizando el paquete estadístico BMDP (BMDP Statistical Software, Los Ángeles, California, USA). La curva de supervivencia fue calculada de acuerdo a la prueba de Kaplan Meier (4) y la diferencia entre grupos fue examinada por la prueba de rangos.

Los valores de las variables continuas fueron determinados maximizando los rangos para lograr la diferenciación óptima entre alto y bajo riesgo como factores pronóstico entre los grupos. Las variables discretas fueron agrupadas en forma binaria dependiendo de su tipo. La prueba de Cox fue utilizada en el análisis de múltiples variables.

El árbol de clasificación y regresión (CART) fue realizado para poder determinar el pronóstico en los subgrupos usando todas las covariables en un análisis múltiple, $p < 0,05$ fue consideradas de significación (5, 6).

RESULTADOS

125 intervenciones para reseccionar las metástasis fueron realizadas en igual número de pacientes con historia de cáncer colónico 56 (44,8%) o rectal 69 (55,2%). 57 pacientes pertenecían al sexo femenino (45,6%) y 68 al masculino (54,4%), con un promedio de edad de $53,04 \pm 11,5$ años (rango 33-82). Los niveles de antígeno carcinoembrionario (**ACE**) se determinaron en 79 pacientes (63,2%). (Tabla 1).

El 88% de los tumores primarios estaban localmente avanzados (PT 3/4). Adenopatías metastásicas (pN1/2) se detectaron en 47 pacientes (37,6%) y en 25 (20%) las metástasis eran sincrónicas con el tumor primario (12 hepáticas y pulmonares combinadas, y 13 pulmonares únicas), La estadificación fue realizada siguiendo la clasificación de la Unión Internacional Contra el Cáncer (UICC) estadios I-IV (3).

115 (92,%) intervenciones fueron realizadas por **CC** y 10 por **CVT** (8%). 115 intervenciones fueron realizadas mediante toracotomía; posterolateral 91:108 en un solo lado y la esternotomía en 7:108 para el abordaje bilateral simultáneo; 10 operaciones fueron toracotomías secuenciales por metástasis sincrónicas.

El estudio histopatológico de la pieza y los nódulos metastásicos reseccionados fueron realizado de acuerdo a la clasificación TNM y UICC basándose en la 5 edición del año 1997 (3).

Tabla 1. Variables incluidas en los diferentes tipos de análisis uni y multivariado.

- Invasión por tumor primario (pT1 / 2 vs. pT3 / 4).
- Tumor primario ganglios involucrados (pN0 vs. pN 1 /2)
- Metástasis a distancia (pM0 vs. pM1)
- Estadio del tumor primario UICC I / II vs. III/ IV
- Localización intestinal del tumor primario (colon vs. recto)
- Presencia de otras MT a distancia antes de las pulmonares
- Intervalo libre de enfermedad (ILE) (= o < 10 vs. > 10 meses)
- Tamaño máximo de la MT Pulmonar(= o < 3,75 vs. > 3,75)
- Número de MT pulmonares (1 vs. > 2)
- Localización de la MT (unilateral vs. bilateral)
- Localización intrapulmonar de la MT (central vs. periférica)
- Tipo de resección (extra-anatómica vs anatómica)
- Determinación de los niveles plasmáticos de ACE
- Quimioterapia seguida a la resección pulmonar
- Sexo del paciente
- Edad-peso-altura.

P TNM – UICC- Unión Internacional Contra Cancrum

El tiempo promedio de intervalo libre de enfermedad (ILE) luego de la resección del tumor primario fue de 30 (rango 0-175) meses, en ocho pacientes se realizó la resección abierta (RA) de las metástasis hepáticas antes de la cirugía pulmonar.

En todos los pacientes se realizó la resección completa de las MT pulmonares tanto desde el punto de vista macroscópico como microscópico. Las metástasis de localización subpleural son consideradas como “periféricas” pudieron ser removidas por resecciones extra-anatómicas mediante la engrapadora lineal cortante (ENDOGIA USSC - Linear Cutter Reloading ETHICON ENDO-SURGERY). Los tumores localizados próximos al bronquio lobar (centrales) fueron resecados por lobectomías anatómicas, bien por CC o CVT-VAST.

Los procedimientos donde se conservó el parénquima pulmonar (resecciones extraanatómica) o atípicas fueron realizadas en 66,4% (83 / 125) de las operaciones y resecciones anatómicas (segmentectomías-lobectomías-bilobectomía- y neumonectomía en 42 / 125) en el 33,6%. Las resecciones anatómicas fueron necesarias por la situación central de la metástasis o motivado a la presencia de múltiples lesiones en uno o dos lóbulos que pudiese no ser accesibles.

100 resecciones fueron realizadas por lesiones únicas, 15 por dos metástasis, siete por tres y tres necesitaron resección por cuatro o seis metástasis.

El tamaño promedio de las lesiones pulmonares fue 2,7 (rango 0,5 –8) cm. El tiempo promedio transcurrido entre la resección y la aparición de las recurrencias metastásicas fue de 13,5 meses.

No se presentaron muertes postoperatorias. Las variables estudiadas se muestran en la Tabla 1.

El porcentaje acumulado de morbilidad fue del 3,2% (4/125); dos pacientes presentaron infección de la herida, uno hemorragia y uno fue reintervenido. El promedio de seguimiento fue de 32,4 ± 3,2 meses (rango 4-116).

Cuarenta y un pacientes (32,8%) están vivos luego de su último control, 68 (54,4%) murieron por recurrencia del tumor y 16 (12,8%) por otras causas.

Luego de la resección del tumor primario muchos de los pacientes con ganglios positivos y localmente avanzados (pT3/4) recibieron quimioterapia adyuvante, radioterapia o radioquimioterapia de acuerdo con los protocolos actuales. 26 pacientes recibieron ciclos posteriores de quimioterapia adyuvante o aditiva en varios momentos luego de la resección de la metástasis pulmonares.

No se evidenciaron diferencias significativas cuando se analizaron todos los pacientes con diagnóstico original de cáncer colónico o rectal en relación con la distribución de los factores pronósticos y la sobrevida.

En la Tabla 2 se muestra la estadificación del tumor primario y las frecuencias encontradas.

Tabla 2. Estadificación del tumor primario

Clasificación UICC	Frecuencia (porcentaje)
PT1	2 (1,6%)
PT2	13 (10,4%)
PT3	90 (72%)
PT4	20 (16%)
PN0	78 (62,4%)
PN1	29 (23,2%)
PN2	18 (19,4%)
PM0	105 (84%)
PM1	20 (16%)
Estadio I	14 (11,2%)
II	64 (51,2%)
III	39 (31,2%)
IV	8 (6,4%)

P TNM – UICC- Unión Internacional Contra Cáncer

FACTORES PRONÓSTICOS LUEGO DE LA RESECCIÓN DEL TUMOR PRIMARIO

El análisis univariado identificó a los estadios pN, pM, y la estadificación de acuerdo con la clasificación UICC (Unión Internacional Contra la Cáncer; pTNM- tipo de tumor, Adenopatías y metástasis) como factores que afectaron significativamente el pronóstico luego de la resección del tumor primario.

PN y pM resultaron en los análisis multivariado factores pronósticos independientes (Tabla 3).

SOBREVIDA DESPUÉS DE LA RESECCIÓN DE LA METÁSTASIS

La sobrevida luego de la resección de las metástasis pulmonares al año y a los tres años fue del 90% y 47% respectivamente. La predicción para la sobrevida en cinco años fue del 27%. Sin embargo, 28 pacientes fueron sometidos a dos o más operaciones para lograr eliminar las lesiones metastásicas, estando la sobrevida relacionada directamente con el tipo de intervención y su duración (coeficiente correlación de Pearson = 1.009). Las tasas de supervivencia a los tres y cinco

Tabla 3. Análisis uni y multivariado de los factores pronósticos luego de la resección del tumor primario colo-rectal y de las MT pulmonares.

	Análisis univariable P	Análisis multivariados P	Riesgo relativo
Después de la resección del tumor colo-rectal (n =125)			
PN (pN0 vs. pN1/2)	0.016	0.018	2.1(1.1-3.8) *
PM (pM0vs. pM1)	0.002	0.015	3.3(1.3 -8.4)
Estadio (I / II vs III/IV)	0.007	0.332	-
Después de la resección de la MT Pulmonar (n = 125)			
Tamaño máximo	0.002	0.004	2.5 (1.3 4.7)
Tipo de resección	0.004	0.006	0.4 (0.2-0.8)
Estadio (I / II vs III/ IV)	0,046	0.053	-
PN (pN0 vs p N1 / 2)	0.076	0.081	-
Después de la resección de MT Pulmonares pM0 = 105 **			
Tamaño Máximo	< 0.001	< 0.001	4.3 (2.1-8.5)
Tipo de resección	0.006	0.946	
PN (pN0 vs. pN 1 / 2)	0.062	0.225	
Estadio (I / II vs. III / IV)	0.062	0.225	

* Valores entre paréntesis representan el IC del 95%. + Prueba Cox.

** Sin la presencia de MT distantes (pM0) en el momento de realizarse la resección primaria.

años no difirieron significativamente después de una o más resecciones pulmonares. El promedio de supervida de los 58 pacientes sometidos a una sola Intervención fue de 32 meses comparados con 16 meses después de la intervención final en 18 pacientes sometidos a más de una operación ($p = 0.004$).

El análisis univariado demostró que el tamaño máximo de las MT (3,75 cm o más pequeñas versus 3,75 cm), el tipo de resección (extra-anatómica versus anatómica) y la estadificación UICC del tumor primario (estado I / II versus III / IV) representan factores pronósticos que hay que tener en consideración. La categoría pN del tumor primario tuvo una significación limítrofe.

Sólo las variables, tamaño de tumor, y tipo de resección en el análisis multivariado permanecieron siendo factores pronósticos significativos; las categorías pN y estadificación UICC tuvieron de nuevo una significación limítrofe.

En pacientes con metástasis sincrónicas hepáticas o pulmonares, el tamaño y el tipo de resección fueron identificados al análisis univariado como factores pronósticos, aunque, el máximo tamaño de las lesiones fue confirmado como factor pronóstico independiente en los múltiples análisis. Las variables tipo de tumor primario pN y UICC conservaron su valor limítrofe en los análisis únicos.

El análisis realizado por CART, definió tres subgrupos de pacientes con metástasis pulmonares del cáncer colo-rectal cada uno con diferente pronóstico: Pacientes que presentan metástasis con un diámetro máximo de 3,75 cm o menos con un intervalo libre de enfermedad de más de 10 meses después de la resección del tumor primario; tenían estos pacientes mejor pronóstico que los pacientes con metástasis de un tamaño de 3,75 o menos, e intervalo libre de enfermedad de 10 meses ($P = 0.004$) y aquellos con metástasis de tamaño mayor a 3,75 cm ($P = 0.003$) (Figura 1).

DISCUSIÓN

No se han generalizado los criterios para la selección de los pacientes con cáncer colo-rectal y metástasis pulmonares que van a ser sometidos a resección quirúrgica, los estudios publicados hasta la fecha que enfocan los factores pronósticos son muy heterogéneos en relación con los pacientes que deben incluirse en los mismos, extensión de la intervención variables estudiadas y los métodos estadísticos utilizados para el análisis e interpretación (1-3). Adicionalmente, tales estudios comprenden largos periodos de tiempo y cualquier cambio en la práctica con el tiempo ha de tomarse muy en cuenta (4).

Dos puntos de vista deben ser observados para evaluar los factores que influyen en el pronóstico luego

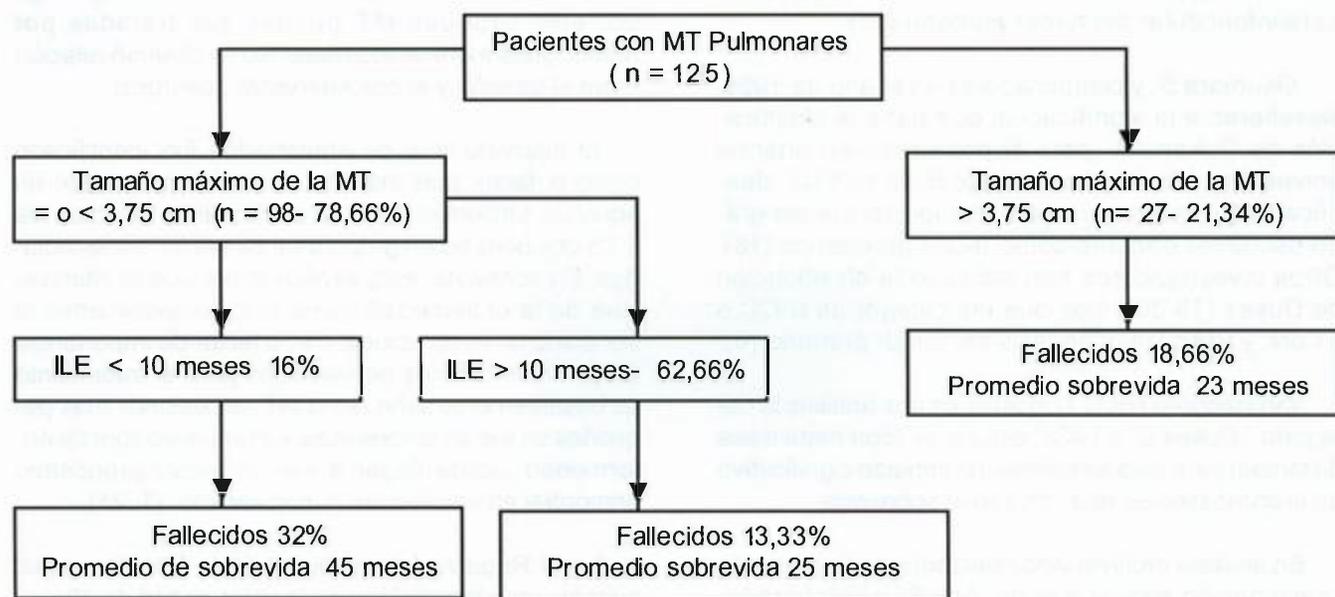


Figura 1. Clasificación por grupos en pacientes con resección de metástasis pulmonares.

de la resección de las metástasis pulmonares en el cáncer colo-rectal: la resección del primario y la subsecuente resección de las lesiones metastásicas. En el presente estudio se evalúan los factores pronósticos que determinan la sobrevida después de realizado cada procedimiento. El análisis multivariado evidenció que los ganglios involucrados que resultan positivos al estudio histológico y las metástasis distantes resultaron ser factores de pronóstico de primera línea en la sobrevida total luego de la exéresis del tumor primario (7-12). La completa resección del tumor es un factor determinante y de suma importancia en la sobrevida en la mayoría de los tumores malignos (13-15). Esto se ha confirmado en los registros multivariados de la International Registry of Lung Cancer para las metástasis pulmonares en el cáncer colo-rectal. El propósito de nuestra investigación fue el de identificar los factores que pueden predecir los resultados luego de la resección de las metástasis pulmonares en el cáncer colo-rectal.

El análisis univariado ha demostrado que la estadificación mediante la clasificación **UICC**, es un predictor de gran significación para estudiar los resultados luego de la metastasectomía pulmonar, y las categorías p N tienen el doble de significancia. Sin embargo, las publicaciones de Ishikawa K, Hashiguchi Y, Mochizuki H, Ozey Y, Ueno H en el 2003 señalan que el pronóstico después de la resección pulmonar está influenciado por las características del tumor primario colo-rectal (16), demostrando significación en el análisis univariado para pN y el multivariado en la infiltración paralinfonodular del tumor primario (17).

Okumara S, y colaboradores en el año de 1996, se refieren a la significación que tiene la clasificación de Dukes. "A" para el pronóstico en análisis univariado (17). No obstante; Ike H, en el 2002; identifica por el análisis múltiple la importancia del grado del tumor primario como factor pronóstico (18). Otros investigadores han utilizado la clasificación de Dukes (19,20), más que las categorías **UICC** o pT,pN, y PM para el análisis del tumor primario (6).

Van Halteren HK (21) incluye en sus análisis la categoría "Dukes D" o **UICC** estadio IV (con metástasis distantes) pero falla en señalar un impacto significativo en el pronóstico en relación con la sobrevida.

En análisis multivariado realizados en la presente investigación similar a la de Zink S. y colaboradores; (23); el tamaño máximo de la metástasis pulmonar reseçada en pacientes con carcinoma colo-rectal fue identificado como un factor predictivo

significativo en la sobrevida luego de la toracotomía. En contraste Goya T (2) y Mori M (24) demostraron la univariable significancia del tamaño de la metástasis, con diámetro de 3 cm.

En contraste con los hallazgos de la presente serie, al igual que en el estudio de Hass (23); el número de MT en análisis uni (5,15,17,18,) y multivariado (16,22,23) es un factor pronóstico que debe ser tomado en consideración, en algunos estudios se observa una amplia variación en el número de MT reseçadas, con un máximo de 18 (25).

La interpretación de los datos del registro internacional de las MT pulmonares, estratifica los pacientes en diferentes grupo de riesgo de acuerdo con el número de MT (una, dos, tres, cuatro o más) (14). Sin embargo, esta publicación falla al incluir todas las MT pulmonares sin diferenciar el tipo de tumor y su origen.

En nuestro estudio se examina la influencia que en el pronostico tiene el tipo de resección (extra-anatómica versus anatómica).

Las resecciones pulmonares amplias fueron realizadas para la eliminar las MT en casi el 70%, comparada con el 50% de otras series publicadas. Este alto porcentaje refleja la conducta de preservar tanto parénquima pulmonar como sea posible si se le compara con el 67% señalado en el Registro Internacional de las MT pulmonares para todo tipo de tumor (14, 26).

El tamaño de las metástasis pulmonares no determina entre nosotros el tipo de procedimiento quirúrgico, aún, grandes MT pueden ser tratadas por resecciones extra-anatómicas. No se observó relación entre el tamaño y el procedimiento quirúrgico.

El intervalo libre de enfermedad fue identificado como el factor más importante para el pronóstico en aquellos pacientes con MT pulmonares menores de 3,75 cm, pero no en grupo total de pacientes estudiados. En contraste, esto explica el por que el intervalo libre de la enfermedad no ha sido consistentemente señalado en otros estudio como factor de importancia (26). Si los criterios de selección para el tratamiento se basan en el tamaño del la MT, las lesiones más pequeñas se verían favorecidas, y el intervalo libre de enfermedad puede llegar a ser un factor pronóstico primordial en análisis uni o multivariado (1, 21).

En el Registro Internacional de la Metástasis del pulmón, un intervalo libre de la enfermedad de 36 meses es considerado como factor pronóstico significativo cuando se incluye en el análisis los diferentes tipos de tumor (14).

18 pacientes (24%) fueron sometidos a resecciones de MT pulmonares recurrentes con un intervalo libre de enfermedad en promedio de 12,5 meses, estas cifras son comparables a las publicadas en recientes estudios (14, 22). Nuestros resultados, evidencian que aquellos pacientes sometidos a toracotomías repetidas no tenían diferencias significativas de aquellos en los cuales se les realizó una sola intervención en términos de supervivencia a los 3 y 5 años (25). La resección de las metastasis recurrentes las basamos en principios de cirugía oncológica, similares a los usados en la primera intervención. Sin embargo, el funcionalismo pulmonar es un factor de importancia en relación con el tipo de intervención, son preferibles las resecciones extra-anatómicas a la lobectomía en el tratamiento de la enfermedad recurrente.

En conclusión: los resultados en esta serie luego de las resecciones de las MT pulmonares del cáncer colo-rectal fueron influenciados independientemente por el tamaño de las MT y el tipo de resección realizada.

El análisis de supervivencia nos permite estratificar a los pacientes en grupos de riesgos debido a la progresión del tumor luego de haber realizado la resección pulmonar, basados en el tamaño de las MT, intervalo libre de la enfermedad luego de la excisión del tumor primario. Este modelo puede ser usado para seleccionar aquellos enfermos que probablemente se beneficiará con las resecciones pulmonares.

REFERENCIAS

- Brister SJ, de Varennes B, Gordon PH, Sheiner NM, Pym J. *Contemporary operative management of pulmonary metastases of colorectal origin*. Dis Colon Rectum 1988;31:786-792.
- Goya T, Miyazawa N, Kondo H, Tsuchiya R, Naruke T, Suemasu K. *Surgical resection of pulmonary metastases from colorectal cancer. 10-year follow-up*. Cancer 1989;64:1418-1421.
- Sobin LH, Wittekind C (eds). UICC. TNM Classification of Malignant Tumours (5th edn). Wiley-Liss: New York 1997.
- Kaplan E, Meier P. *Nonparametric estimation from incomplete observations*. J Am Stat Assoc 1958; 53: 457- 481.
- Segal MR. *Regression trees for censored data*. Biometrics 1988; 44: 35-47.
- Breimann L, Freidmann J, Ohlesen R, Stone C. *Classification and Regression Trees (CART)*. Wadsworth International Group: Belmont, 1984.
- Cox D. *Regression models and life-tables*. J.R. Stat Soc 1972;34:187-220.
- McCormack PM, Burt ME, Bains MS, Martini M, Rusch VW, Ginsberg RJ. *Lung resection for colorectal metastases 10-year results*. Arch Surg 1992; 127: 1403 -1406.
- Turk PS, Wanebo HJ. *Results of surgical treatment of nonhepatic recurrence of colorectal carcinoma*. Cancer 1993; 71(Suppl): 4267-4277.
- Shirouzu K, Isomoto H, Hayashi A, Nagamatsu Y, Kakegawa T. *Surgical treatment for patients with pulmonary metastases after resection of primary colorectal carcinoma*. Cancer 1995; 76: 393-398.
- Ratto C, Sofo L, Ippoliti M, Merico M, Doglietto GB, Crucitti F. *Prognosis factors in colorectal cancer. Literature review for clinical applications*. Dis Colon Rectum 1998; 41:1033-1049.
- Takahashi T, Kato T, Kodaira S, Koyama Y, Sakabe T, Tominaga T. *Prognosis factors of colorectal cancer. Results of multivariate analysis of curative resection cases with or without adjuvant chemotherapy*. Am J Clin Oncol 1996; 19: 408-415.
- Hermanck P. *PTNM and residual tumor classifications: problems of assessment and prognostic significance*. World J Surg 1995; 19: 184-190.
- Pastorino U, McCormack PM, Ginsberg RJ. *A new staging proposal for pulmonary metastases. The results of analysis of 5206 cases for resected pulmonary metastases*. Chest Surg Clin Nort AM 1998; 8: 197- 202.
- Grad P, Ducreux M, Baldeyrou P, Rougier P, Le Chevalier T, Bougaran J. *Surgery for lung metastases from colorectal cancer: analysis of prognostic factors*. J Clin Oncol 1996;14:172-180
- Ishikawa K, Hashiguchi Y, Mochizuki H, Ozey Y, Ueno H . *Extranodal cancer deposit at the primary tumor site and the number of pulmonary lesions are useful prognostic factors after surgery for colorectal lung metastases*. Dis Colon Rectum 2003; 46: 629-636.
- Okumura S, Kondo H, Tsuboi M, Nakayama H, Asamura H, Tsuchiya R. *Pulmonary resection for metastatic colorectal cancer: experiences with 159 patients*. J thorac Cardiovasc Surg 1996; 112: 867-874.
- Ike H, Shimada H, Ohki S, Togo S, Yamaguchi S, Ichikawa Y. *Results of aggressive resection of lung metastases from colorectal carcinoma detected by intensive follow-up*. Dis Colon Rectum 2002;45: 468-473.
- Dukes CE. *The classification of cancer of the rectum*. J Pathol 1932; 35: 323-332.
- Astlert VB, Coller FA. *The prognostic significance of direct extension of carcinoma of the colon and rectum*. Ann Surg 1954; 139: 846-852.
- Van Halteren HK, van Geel AN, Hart AA, Zoetmulder FA. *Pulmonary resection for metastases of colorectal origin* . Chest 1995; 107: 1526- 1531.
- Zink S, Kayser G, Gabius HJ, Kayser K. *Survival, disease-free interval, and associated tumor features in patients with colon/rectal carcinomas and their resected intra-pulmonary metastases*. Eur J Cardiothorac Surg 2001; 19: 908-913.
- Hass HV, Hierholzer C, Berger JR, Siewert R. *Factors influencing survival after resection of pulmonary metastases from colorectal cancer*. Brs J of Surgery 2004; 91: 1066-1071.
- Mori M, Tomoda H, Ishida T, Kido A, Shimono R, Matsushima T. *Surgical resection of pulmonary metastases from colorectal adenocarcinoma. Special reference to repeated pulmonary resections*. Arch Surg 1991; 126: 1297- 1301.
- Mansel JK, Zinsmeister AR, Pairolero PC, Jett JR. *Pulmonary resection of metastatic colorectal adenocarcinoma. A ten year experience*. Chest 1986; 89: 109- 112.
- McAfee MK, Allen MS, Trastek VF, Ilstrup DM, Deschamps C, Pairolero PC. *Colorectal lung metastases results of surgical excision*. Ann Thorac Surg 1992; 53: 780-785.