

Manejo del pulmón metastático

I. Fernández Cantón, J.L. Herrero Burgos, E. Jiménez Orozco

INTRODUCCIÓN

Los pulmones constituyen el segundo lugar más frecuente de enfermedad metastásica, englobando todos los tipos histológicos (alcanzando casi el 30% de los casos) y son el sitio único de metástasis en el 20% de los casos. Esta proporción aumenta en los tumores germinales y el nefroblastoma, así como en sarcomas y tumores de partes blandas.

Según estudios necrópsicos, un tercio de los pacientes con una enfermedad neoplásica fallecen por metástasis pulmonares y un pequeño porcentaje de los mismos solo presentaban metástasis confinadas al pulmón.

La presencia de metástasis a distancia no es más que una diseminación sistémica del tumor primitivo, lo que clásicamente ha hecho pensar que la cirugía solo aportaría un tratamiento local paliativo. Sin embargo, este paradigma ha ido cambiando y hoy día está demostrado que la resección quirúrgica de metástasis pulmonares, junto con la radioterapia y la quimioterapia, constituyen una forma de terapéutica eficaz con intención curativa en ciertos tumores.

FISIOPATOLOGÍA

El camino más frecuente para la metastatización pulmonar es la diseminación hematógena y embolización tumoral, siendo mucho menos frecuente la vía linfática.

Anatómicamente el pulmón está formado por un extenso lecho capilar por el que pasa la totalidad de la circulación sanguínea, lo que hace que se convierta en

el primer lugar al que llegan las células tumorales circulantes tras abandonar el tumor primario y alcanzar el lecho venoso, convirtiéndose en un primer filtro donde quedan mecánicamente atrapadas y crecen para formar las metástasis. Sin embargo, este mecanismo no explica por qué se ven pocas metástasis en tejidos con lechos capilares ricos tales como piel y músculo esquelético. Ello hace pensar que la especificidad de los órganos tienen también un papel en el desarrollo de la lesión metastásica, de tal forma que las células tumorales solo pueden desarrollar focos metastáticos si encuentran el microambiente adecuado. Lo más probable es que coexistan los dos mecanismos: el anatómico y el tisular específico.

La mayoría de las células tumorales que alcanzan el torrente sanguíneo mueren rápidamente (traumatismo mecánico, deformabilidad, linfocitos T, macrófagos, etc.), y solo un pequeño porcentaje (0,1%) consigue sobrevivir, causando la formación de metástasis a distancia. Una vez que llegan al parénquima pulmonar la mayoría son neutralizadas por las defensas del paciente y fracasan en desarrollarse, siendo muy baja la probabilidad de implante (0,01%)⁽¹⁾.

Las metástasis vía linfática, linfangítica, transbronquial, bronquial y desde derrames pleurales malignos son mucho menos frecuentes.

CLÍNICA

La forma de presentación clínica del paciente con metástasis pulmonares es muy variada. La mayoría de



Figura 1. Radiografía simple de tórax: metástasis múltiples pulmonares en varón de 39 años, afecto de carcinoma embrionario testicular.



Figura 2. TC de tórax: metástasis pulmonares en varón de 39 años, afecto de carcinoma embrionario testicular.

ocasiones se diagnostica de forma casual tras realizar una prueba radiológica (Figs. 1 y 2).

Generalmente las metástasis tienen una localización bilateral, periféricas, subpleurales y de predominio basal (siguiendo la distribución del flujo sanguíneo) y en general no causan síntomas hasta que la enfermedad está avanzada. Los síntomas clínicos dependen del número y localización de las lesiones^(1,2).

Los más frecuentes son:

- **Tos y hemoptisis**, que suelen estar causados por lesiones endobronquiales.
- **Disnea**. Síntoma que puede aparecer también en caso de derrame pleural, diseminación linfática, lesiones múltiples o de gran tamaño. En ocasiones aparece también disnea súbita por derrame pleural masivo, neumotórax o hemorragia en una lesión ocupante de espacio.
- **Dolor torácico** por invasión directa de pleura, pared costal o estructuras nerviosas adyacentes es también una posible forma de presentación.

DIAGNÓSTICO

Diagnóstico por imagen

1. **Rx de tórax**: es la prueba inicial utilizada aunque su sensibilidad y especificidad son bajas.
2. **TAC helicoidal multicorte**: es la técnica de elección para la detección y el estudio (número, tamaño y localización) de las metástasis pulmonares. Detecta nódulos de hasta 3 mm y hasta un 20-25% de nódulos no visibles en la TAC conven-

cional. Tiene una sensibilidad del 77-84% y una especificidad del 66%. Para nódulos > 10 mm la sensibilidad es del 100%, para nódulos de 6-10 mm es del 68% y para nódulos < 6 mm es del 61,5%. Se debe realizar como máximo 4 semanas antes de la metastasectomía.

3. **Resonancia magnética nuclear**: es una prueba menos sensible que la TAC por la dificultad de interpretación que supone la aparición de artefactos producidos por los movimientos respiratorios. Solo parece aportar más datos en determinados casos, como evaluación del mediastino, los vértices y cisuras diafragmáticas.
4. **Tomografía por emisión de positrones (PET)**: se ha convertido en una importante herramienta en la evaluación del cáncer de pulmón debido a su elevada sensibilidad en la detección de metástasis ganglionares y a distancia, y se ha incorporado a los protocolos de estadificación prequirúrgica del CPNM. Sin embargo, la escasa información anatómica de la PET limita la localización precisa de los focos de captación, la evaluación de la infiltración de estructuras adyacentes y la detección de lesiones en órganos con captación fisiológica de 18F-FD. La captación de la 18FDG no es específica de los tumores malignos y se observa también en otros tejidos con incremento del metabolismo glucídico. Algunos falsos negativos están relacionados con limitaciones de la técnica. Las lesiones que miden menos de 6-10 mm aparecen con SUV falsamente bajo. Así, la sensibilidad para detectar

la captación de 18FDG en un nódulo pulmonar < 5–7 mm es solo del 40%⁽³⁾.

5. **PET-TAC.** La técnica híbrida PET/TC adquiere en una sola sesión las imágenes anatómicas (TC) y metabólicas (PET), combinando los beneficios de cada modalidad y minimizando sus limitaciones. Además de las ventajas técnicas que conlleva, proporciona una sensibilidad y especificidad mayores que cada uno de sus componentes por separado.
6. La **broncoscopia** puede detectar lesiones endobronquiales no visibles con otras técnicas hasta en un 2-3%. Este tipo de metástasis son más frecuentes en los casos de cáncer de colon, mama, células germinales, células renales y melanomas.

Diagnóstico histológico

La biopsia es obligada si los resultados de la historia clínica, los exámenes radiológicos y la exploración física orientan a un diagnóstico maligno o se plantean dudas sobre el origen de los nódulos pulmonares.

Las técnicas más utilizadas para la toma de muestras son:

- Cirugía toracoscópica asistida por video.
- Toracotomía abierta.
- Biopsia transtorácica:
 - **PAAF:** se realiza mediante punción con aguja espinal de hasta 20G y anestesia local. Se utiliza para lesiones susceptibles de abordaje percutáneo y las principales complicaciones son la hemorragia en el trayecto de la aguja o en la lesión y el neumotórax.
 - **BAG:** se utiliza para lesiones de mayor tamaño (mayores de 2-3 cm), con amplio contacto pleural y la técnica consiste en la introducción de aguja coaxial con control por TAC y anestesia local, a través de la cual se introduce la aguja de biopsia.

La elección de estas técnicas depende de la ubicación y el tamaño de la lesión más accesible, así como los conocimientos disponibles en la institución médica.

TRATAMIENTO

Cirugía

La cirugía completa de las metástasis pulmonares, en pacientes seleccionados, constituye un procedimiento terapéutico y diagnóstico con baja mortalidad y buena supervivencia. La clasificación por grupos

pronósticos según el número de metástasis, intervalo libre de enfermedad y reseccabilidad se correlaciona significativamente con la expectativa de supervivencia de los pacientes, con independencia de la histología del tumor primario.

Estudios retrospectivos han demostrado que las tasas de supervivencia global a 5 y 10 años después de la resección completa oscila entre el 36 y 26%, respectivamente, por lo que se aconseja la resección quirúrgica de las metástasis del pulmón en lugar de la terapia sistémica paliativa, siempre que sea posible.

Los mejores índices de supervivencia se obtienen cuanto más largo es el intervalo libre de enfermedad entre el tratamiento del tumor primario y la presentación de la enfermedad metastásica y cuanto menor es el número de metástasis, aunque lo importante es la posibilidad de resección de todos los sitios de la enfermedad, no el número absoluto de las metástasis⁽⁴⁾.

A la hora de plantear la resección en pacientes sin evidencia de enfermedad extrapulmonar, está indicada una PET. La captación extratorácica o mediastínica positiva en una exploración PET no es evidencia suficiente para excluir a un paciente de cirugía de las metástasis pulmonares, por lo que todas las áreas sospechosas deben ser estudiadas (biopsia diagnóstica) antes de la resección.

En los pacientes con sospecha de adenopatía mediastínica (N2) en la TAC, debe realizarse biopsia/mediastinoscopia antes del intento de resección y no proceder a ello de confirmarse la enfermedad N2 salvo en el caso de que la histología corresponda a cáncer de células renales (en estos casos de pacientes la decisión de reseccionar las metástasis completas debe ser individualizada).

Siempre que se plantee la resección de metástasis pulmonares aparentemente aisladas en pacientes que tienen tumores que metastatizan con frecuencia en el cerebro (por ejemplo, el cáncer de mama, melanoma), debe estudiarse previamente con técnicas de imagen.

Criterios de resección

Los primeros criterios de resección de metástasis pulmonares lo propusieron Alexander y Haight⁽⁵⁾ y posteriormente fueron ampliados debido a varios factores, como el cambio que ha supuesto en la indicación quirúrgica el aumento de regímenes quimioterápicos en tumores quimiosensibles como el de mama o ger-

TABLA 1. Criterios de resección.

- Todas las metástasis del pulmón, incluyendo tumores bilaterales, deberían ser potencialmente resecables
- El tumor primario debe estar controlado
- Ausencia de metástasis extrapulmonares y si están presentes, la enfermedad debe ser controlada con cirugía o con otra modalidad de tratamiento
- Adecuada reserva pulmonar

minales y algunos sarcomas óseos y la cada vez mayor experiencia y mejoría técnica de la metastasectomía, que han permitido una baja mortalidad y morbilidad (Tabla 1).

Fuera de estos criterios, la resección de una o más lesiones en el pulmón también puede estar indicada cuando no podemos descartar un nuevo cáncer primario de pulmón, hay metástasis sintomáticas (por ejemplo, obstrucción bronquial con supuración distal) que no tienen otra posibilidad de tratamiento o hay que obtener muestra para una nueva estrategia terapéutica (por ejemplo, una vacuna autóloga).

Las técnicas quirúrgicas utilizadas son:

- Videotoroscopia asistida (VATS).
- Toracotomía.

La técnica de elección hoy día es la VATS y con respecto al tipo de resección la incisión en cuña sigue siendo la más frecuente, dado que las metástasis suelen ser periféricas por la mayor irrigación de esta zona y se ha comprobado que procedimientos mayores, como lobectomía o neumectomía, no mejoran los resultados^(6,7).

Los pacientes que no cumplen los criterios para resección de las metástasis pulmonares, pueden ser abordados con:

Radioterapia estereotáctica

Con respecto a las técnicas de tratamiento con radioterapia, disponemos de la radiocirugía y la radioterapia estereotáctica extracraneal con fotones, rayos gamma o protones^(8,9).

Los criterios de selección aceptados serían: ECOG 0-2, metástasis sincrónicas, metástasis metacrónicas con posibilidad de control de tumor primario, no límite en cuanto a función pulmonar, paciente no candidato a cirugía.

Los mejores resultados se obtienen cuando el número de lesiones es menor de 3, con un tamaño límite de ≤ 5 cm.

Ablación por radiofrecuencia

Indicaciones: lesiones de hasta 3 cm, con un máximo de 5 lesiones. La lesión parece crecer inmediatamente después de realizar la técnica por la reacción causada en el tejido adyacente. La efectividad del tratamiento ha de valorarse pasado un tiempo, mediante TC con contraste. Se puede repetir el tratamiento.

Crioterapia

Suele utilizarse como alternativa a la resección para el control local.

Tratamiento quimioterápico

En la secuencia del tratamiento de las metástasis pulmonares el uso de tratamiento sistémico ha demostrado un aumento de la supervivencia global, manteniendo la calidad de vida.

Las distintas opciones de tratamiento quimioterápico disponibles son muy variadas e incluyen la quimioterapia citotóxica, productos biológicos y agentes dirigidos.

En casos seleccionados, la quimioterapia neoadyuvante posibilita la conversión de metástasis irresecables en resecables.

La terapia sistémica supone un factor muy importante en el tratamiento multimodal de las metástasis pulmonares en otros tipos histológicos, como el osteosarcoma, cáncer de mama, tumores de células germinales y coriocarcinoma.

Los factores que influyen en la elección y la secuencia de tratamientos incluyen la histología del tumor, la presencia o ausencia de mutaciones y los factores individuales de cada paciente, como la situación clínica, edad, comorbilidades y preferencias con respecto al tratamiento.

MANEJO SEGÚN EL ORIGEN DEL TUMOR PRIMARIO

Se debe considerar un enfoque multidisciplinar que incluya la localización del tumor primario.

La resección de las metástasis pulmonares proporciona en ocasiones un aumento de la supervivencia libre de enfermedad que no se alcanza con la quimioterapia en solitario.

La terapia sistémica es un importante pilar del tratamiento multidisciplinar pero no tenemos evidencia de que sea beneficioso en todos los casos resecados.

Sarcoma de tejidos blandos

Los sarcomas de tejidos blandos metastatizan principalmente en los pulmones, y la cirugía es el único tratamiento potencialmente curativo.

En pacientes seleccionados la resección de todas las metástasis pulmonares es posible, con una supervivencia del 25 al 40% a los cinco años.

La presencia de más de tres metástasis, de más de dos centímetros o de alto grado condicionan un peor pronóstico.

El uso de la neoadyuvancia no es de uso habitual y se reserva para ensayos clínicos. La adyuvancia no ha probado su eficacia, hay que valorarlo de manera individualizada.

El tratamiento sistémico tiene intención paliativa y varía según los subtipos histológicos.

Las antraciclinas suelen formar parte de la mayoría de los tratamientos en sarcomas de partes blandas sensibles.

El cáncer colorrectal

Pese a las mejoras en la supervivencia de pacientes con cáncer colorrectal metastático, atribuido a la disponibilidad de nuevos fármacos, las tasas de supervivencia a cinco años, incluso el régimen más activo (FOLFOX), es solo del 10%.

Aunque no se han realizado ensayos aleatorizados, existen resultados alentadores con la cirugía en estudios retrospectivos que han llevado a la aceptación general de la resección quirúrgica en pacientes con metástasis pulmonares cuidadosamente seleccionados⁽¹³⁻²¹⁾.

Las tasas globales a los cinco y diez años de supervivencia son de aproximadamente 35 a 56% y de 20 a 30%, respectivamente. Estas tasas son más altas que las observadas con la quimioterapia sistémica sola. Los factores pronósticos asociados con un mejor pronóstico tras la metastasectomía incluyen un número limitado de nódulos, un antígeno carcinoembrionario (CEA) con niveles normales prequirúrgicos, ausencia de afectación de ganglios linfáticos regionales, tumor metacrónico en vez de sincrónico, y un periodo más largo entre la aparición del cáncer y el desarrollo de metástasis^(11,13,14,16-21).

La presencia tanto de metástasis hepáticas y pulmonares como los antecedentes de metástasis hepáticas previamente resecadas no representan necesariamente una contraindicación para metastasectomía

pulmonar, siempre y cuando se logre una resección completa de todas las localizaciones. No obstante, los resultados pueden no ser tan favorables en comparación con aquellos pacientes con metástasis aisladas intratorácicas^(22,23).

Tras la resección de metástasis pulmonares de cáncer colorrectal, se aconseja un tratamiento de quimioterapia adyuvante⁽²⁴⁾ (Grado 2B).

Preferimos un régimen basado en oxaliplatino, como FOLFOX (5-fluoropirimidinas en combinación con oxaliplatino) con o XELOX (capecitabina en combinación con oxaliplatino).

Carcinoma de células renales

La resección pulmonar de metástasis de carcinoma de células renales se asocia con un 20% o más de supervivencia a cinco años^(25,26). Los factores pronósticos negativos incluyen un mayor número y tamaño de los nódulos metastásicos, aumento del número de metástasis en los ganglios linfáticos, intervalo libre de enfermedad más corto, y una disminución de la capacidad vital forzada preoperatoria⁽²⁵⁾.

No existen datos que aborden el beneficio del tratamiento adyuvante.

El tratamiento sistémico tiene intención paliativa y habitualmente se basa en moléculas inhibitoras de tirosinquinasa o de la vía mTOR, dado que los citotóxicos tradicionales son poco activos.

Tumores de células germinales

La quimioterapia es el tratamiento principal en esta situación, habitualmente mediante esquema BEP (combinación de bleomicina, etopósido y cisplatino) con número de ciclos variables dependiendo del tipo histológico y pronóstico. La resección quirúrgica se reserva para pacientes con normalización de los marcadores tumorales séricos pero evidencia radiográfica de una lesión residual.

Los pacientes con una lesión residual en las imágenes y una elevación continua de los marcadores tumorales después de su quimioterapia inicial se manejan generalmente con un régimen de quimioterapia alternativa a la inicialmente utilizada.

Cánceres ginecológicos

Hay resultados esperanzadores tras la resección de metástasis pulmonares de cáncer ginecológico. En una serie de 133 pacientes, las tasas de supervivencia

a cinco años en mujeres con carcinoma de células escamosas, adenocarcinoma cervical y carcinoma de endometrio fueron 47, 40, y 76%, respectivamente⁽²⁷⁾.

No existen datos sobre el beneficio de la quimioterapia o terapia hormonal después de la resección.

En las mujeres con metástasis de pulmón de coriocarcinoma la opción principal es la quimioterapia, pero la resección quirúrgica puede ser útil en algunas mujeres que no se curan con la terapia sistémica.

Melanoma

Las metástasis pulmonares de melanoma maligno se asocian con una mala supervivencia debido a la conducta agresiva de este tumor y su propensión a la aparición de metástasis en otras localizaciones. La serie más grande, basada en un total de 7.564 pacientes con melanoma, encontró una incidencia 12% de metástasis pulmonares y una tasa de supervivencia de cinco años asociada del 4%⁽²⁸⁾.

A pesar del mal pronóstico para la mayoría de los pacientes, la metastasectomía puede ser útil para la paliación de síntomas y puede rescatar a algunos de ellos.

No hay datos sobre el beneficio del tratamiento adyuvante con quimioterapia.

Cabeza y cuello

La supervivencia tras la resección de metástasis pulmonares de cáncer de cabeza y cuello varía según el tipo histológico y el tumor primario.

No existen ensayos que apoyen la adyuvancia tras la resección de enfermedad oligometastásica aunque algunos pacientes podrían beneficiarse de este abordaje.

Osteosarcoma

La resección es el único tratamiento potencialmente curativo para los pacientes con metástasis torácicas de un sarcoma osteogénico. Tras la resección, la quimioterapia adyuvante puede mejorar la supervivencia libre de enfermedad y disminuir la carga de la enfermedad pulmonar metastásica.

La resección de metástasis pulmonares debe ser siempre parte de un enfoque multidisciplinario.

Cáncer de mama

El tratamiento de mujeres con cáncer de mama metastásico con extensión pulmonar incluye quimioterapia (incluyendo generalmente antraciclinas y

taxanos), terapia hormonal (para la enfermedad con receptores hormonales positivos) y, si el tumor expresa HER2, trastuzumab. Además de estas opciones, la resección quirúrgica de las metástasis aisladas es una opción en pacientes cuidadosamente seleccionados.

Cáncer hepatocelular

Tras la resección del carcinoma hepatocelular (CHC), las recurrencias intrahepáticas son más comunes que las recurrencias extrahepáticas. Mientras que disponemos de alternativas dentro del tratamiento ablativo local para hacer frente a la enfermedad de recurrencia intrahepática, el tratamiento sistémico para la enfermedad extrahepática sigue siendo poco activo, se basa principalmente en sorafenib.

Los pacientes con metástasis pulmonares aisladas podrían considerarse para una resección potencialmente curativa. Algunas series de casos presentan resultados de la metastasectomía pulmonar en estos pacientes a largo plazo⁽²⁹⁻³⁴⁾. El rango de las tasas de supervivencia en cinco años comunicados en pacientes con resección completa oscila entre el 12 y 67%.

La resección debería limitarse a pacientes con posibilidades de resección completa, sin enfermedad extratorácica y con enfermedad hepática controlada.

El cáncer gástrico

La metastasectomía pulmonar en el cáncer gástrico metastásico puede aportar una supervivencia a largo plazo en un grupo altamente seleccionado de pacientes. Una revisión de 21 estudios (1975-2008) incluyó 48 resecciones pulmonares entre los 43 pacientes (lesiones solitarias 82%)⁽³⁵⁾. Este enfoque debe reservarse para aquellos pacientes que presentan pequeñas lesiones aisladas después de un intervalo libre de enfermedad prolongada.

Se aconseja la vigilancia regular con TAC de tórax cada cuatro meses (Grado 2C).

BIBLIOGRAFÍA

1. DeVita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA. En: DeVita, Hellman, and Rosenberg's cancer: principles & practice of oncology. Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins; 2011.
2. Kocher F, Hilbe W, Seeber A, et al. Longitudinal analysis of 2293 NSCLC patients: a comprehensive study from the TYROL registry. Lung Cancer. 2015; 87: 193.
3. Pinilla I, Gómez León N. The usefulness of PET/CT in lung cancer. Radiologia. 2009; 51: 248-60.

4. Pagés Navarrete C, Ruiz Zafra J, Simón Adiego C, Díez Piña JM, Cueto Ladrón de Guevara A, Sánchez-Palencia Ramos A. Surgical treatment of pulmonary metastasis: survival study. *Arch Bronconeumol.* 2000; 36: 569-73.
5. Kondo H, Okumura T, Ohde Y, Nakagawa K. Surgical treatment for metastatic malignancies. Pulmonary metastases: indications and outcomes. *Int J Clin Oncol.* 2005; 10: 81-5.
6. Belda Sanchis J, Prenafeta Claramunt N, Martínez Somolinos S, Figueroa Almánzar S. Cirugía de las metástasis pulmonares. *Arch Bronconeumol.* 2011; 47(Supl 3): 5-8.
7. Venuta F, Rolle A, Marco A, Martucci N, Bis B, Rocco G. Techniques used in lung metastasectomy. *J Thorac Oncol.* 2010; 5(Suppl 2): S145-50.
8. Rusthoven KE, Kavanagh BD, Burri SH, Chen C, Cardenes H, Chidel MA, et al. Multi-institutional phase I/II trial of stereotactic body radiation therapy for lung metastases. *J Clin Oncol.* 2009; 27: 1579-84.
9. Tree AC, Khoo VS, Eeles RA, Ahmed M, Dearnaley DP, Hawkins MA, et al. Stereotactic body radiotherapy for oligometastases. *Lancet Oncol.* 2013; 14: e28-37.
10. Rama N, Monteiro A, Bernardo JE, et al. Lung metastases from colorectal cancer: surgical resection and prognostic factors. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2009; 35: 444.
11. Lin BR, Chang TC, Lee YC, et al. Pulmonary resection for colorectal cancer metastases: duration between cancer onset and lung metastasis as an important prognostic factor. *Ann Surg Oncol.* 2009; 16: 1026.
12. Kanzaki R, Higashiyama M, Oda K, et al. Outcome of surgical resection for recurrent pulmonary metastasis from colorectal carcinoma. *Am J Surg.* 2011; 202: 419.
13. Blackmon SH, Stephens EH, Correa AM, et al. Predictors of recurrent pulmonary metastases and survival after pulmonary metastasectomy for colorectal cancer. *Ann Thorac Surg.* 2012; 94: 1802.
14. Iida T, Nomori H, Shiba M, et al. Prognostic factors after pulmonary metastasectomy for colorectal cancer and rationale for determining surgical indications: a retrospective analysis. *Ann Surg.* 2013; 257: 1059.
15. Tampellini M, Ottone A, Bellini E, et al. The role of lung metastasis resection in improving outcome of colorectal cancer patients: results from a large retrospective study. *Oncologist.* 2012; 17: 1430.
16. Watanabe K, Nagai K, Kobayashi A, et al. Factors influencing survival after complete resection of pulmonary metastases from colorectal cancer. *Br J Surg.* 2009; 96: 1058.
17. Koga R, Yamamoto J, Saiura A, et al. Surgical resection of pulmonary metastases from colorectal cancer: Four favourable prognostic factors. *Jpn J Clin Oncol.* 2006; 36: 643.
18. Iizasa T, Suzuki M, Yoshida S, et al. Prediction of prognosis and surgical indications for pulmonary metastasectomy from colorectal cancer. *Ann Thorac Surg.* 2006; 82: 254.
19. Welter S, Jacobs J, Krbek T, et al. Prognostic impact of lymph node involvement in pulmonary metastases from colorectal cancer. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2007; 31: 167.
20. Onaitis MW, Petersen RP, Haney JC, et al. Prognostic factors for recurrence after pulmonary resection of colorectal cancer metastases. *Ann Thorac Surg.* 2009; 87: 1684.
21. Zampino MG, Maisonneuve P, Ravenda PS, et al. Lung metastases from colorectal cancer: analysis of prognostic factors in a single institution study. *Ann Thorac Surg.* 2014; 98: 1238.
22. Mise Y, Imamura H, Hashimoto T, et al. Cohort study of the survival benefit of resection for recurrent hepatic and/or pulmonary metastases after primary hepatectomy for colorectal metastases. *Ann Surg.* 2010; 251: 902.
23. González M, Robert JH, Halkic N, et al. Survival after lung metastasectomy in colorectal cancer patients with previously resected liver metastases. *World J Surg.* 2012; 36: 386.
24. Mity E, Fields AL, Bleiberg H, et al. Adjuvant chemotherapy after potentially curative resection of metastases from colorectal cancer: a pooled analysis of two randomized trials. *J Clin Oncol.* 2008; 26: 4906.
25. Murthy SC, Kim K, Rice TW, et al. Can we predict long-term survival after pulmonary metastasectomy for renal cell carcinoma? *Ann Thorac Surg.* 2005; 79: 996.
26. Hofmann HS, Neef H, Krohe K, et al. Prognostic factors and survival after pulmonary resection of metastatic renal cell carcinoma. *Eur Urol.* 2005; 48: 77.
27. Anraku M, Yokoi K, Nakagawa K, et al. Pulmonary metastases from uterine malignancies: results of surgical resection in 133 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2004; 127: 1107.
28. Harpole DH Jr, Johnson CM, Wolfe WG, et al. Analysis of 945 cases of pulmonary metastatic melanoma. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1992; 103: 743.
29. Cho S, Ryu KM, Hwang YJ, Lee EB. Prognostic factors for pulmonary metastasectomy in the treatment of hepatocellular carcinoma. *J Thorac Oncol.* 2010; 5: 1251.
30. Nakagawa T, Kamiyama T, Nakanishi K, et al. Pulmonary resection for metastases from hepatocellular carcinoma: factors influencing prognosis. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2006; 131: 1248.
31. Kuo SW, Chang YL, Huang PM, et al. Prognostic factors for pulmonary metastasectomy in hepatocellular carcinoma. *Ann Surg Oncol.* 2007; 14: 992.
32. Chen F, Sato K, Fujinaga T, et al. Pulmonary resection for metastases from hepatocellular carcinoma. *World J Surg.* 2008; 32: 2213.
33. Kwon JB, Park K, Kim YD, et al. Clinical outcome after pulmonary metastasectomy from primary hepatocellular carcinoma: analysis of prognostic factors. *World J Gastroenterol.* 2008; 14: 5717.
34. Han KN, Kim YT, Yoon JH, et al. Role of surgical resection for pulmonary metastasis of hepatocellular carcinoma. *Lung Cancer.* 2010; 70: 295.
35. Kemp CD, Kitano M, Kerkar S, et al. Pulmonary resection for metastatic gastric cancer. *J Thorac Oncol.* 2010; 5: 1796.

