

절제 불가능한 4기 대장암에서 고식적 수술의 임상적 효과

가톨릭대학교 의과대학 서울성모병원 대장항문외과

이 윤 석

Clinical Impact of Palliative Surgery in Unresectable Stage IV Colorectal Cancer

Yoonsuk Lee

Division of Colorectal Surgery, Department of Surgery, Seoul St. Mary's Hospital, The Catholic University of Korea, Seoul, Korea

In unresectable stage IV colorectal cancer, the role of palliative surgery is not defined clearly. The palliative surgery can be categorized into two surgeries; first, palliative primary tumor resection; second, palliative metastatectomy. Several retrospective studies reported initial palliative systemic chemotherapy in unresectable stage IV colorectal cancer did not increase primary tumor related complications such as obstruction, perforation and hemorrhage, so they insisted that primary tumor resection in asymptomatic stage IV colorectal cancer should be preserved. However, in terms of overall survival and cancer-specific or progression-free survival, several retrospective studies, especially using population-based big data, reported favored survivals in palliative primary tumor resection group. And also several studies reported that palliative metastatectomy such as liver resection without resection of lung metastasis showed better overall survivals. But those results from those studies came from retrospective studies and are likely to be affected by selection bias. Prospective randomized studies are needed to define the benefit of palliative primary tumor resection and metastatectomy in unresectable stage IV colorectal cancer. However, based on the updated evidences, the dogma that palliative primary tumor resection should be preserved in asymptomatic unresectable stage IV colorectal cancer should be questioned.

Key Words: Stage IV colorectal cancer, Palliative surgery, Primary tumor resection

서 론

대장암은 전 세계적으로 세 번째로 발병률이 높은 암이며, 그로 인해 높은 암중 사망률을 보인다.^{1,2} 우리나라에서도 대장암은 전체 암 발생 중 세 번째로 높은 발병률을 보이고, 암종별 사망자수에 있어서도 폐암, 간암, 위암에 이어 네 번째로 높은 암중 사망률을 기록하고 있다. 또한 세계 대장암

발생률에 있어서도 10만명당 45명으로 가장 높은 발생률을 가진 국가로 보고되고 있다. 하지만 높은 암중 발생률과 더불어 5년 상대 생존율 또한 증가되고 있다. 우리나라의 경우, 1993-1995년도 대장암 5년 생존율이 54.8%에서 2009-2013년도 대장암 5년 생존율은 75.6%로 20.8% 증가하였다.³

대장암 치료에 있어서 가장 핵심은 수술적 치료이다. 림프절 절제술을 포함함 광범위 절제 이후 시행하는 보조적 화학요법 또는 방사선치료는 수술 이후 잔존하는 미세전이(residual micrometastasis)를 컨트롤하거나, 재발 및 원격 전이를 예방하는 측면에서 시행된다. 이러한 치료 계획은 4기 대장암에서도 마찬가지로 적용 가능하다. 즉, 4기 대장암에서도 전이 병변의 수술적 절제가 가능한 경우 높은 생존율을 기대할 수 있으며, 실제로 간 전이의 경우, 수술 및 보조적

Received: December 4, 2016, Accepted: June 3, 2017
Corresponding author: Yoonsuk Lee, MD
Division of Colorectal Surgery, Department of Surgery, Seoul St. Mary's Hospital, The Catholic University of Korea, 222 Banpo-daero, Seocho-gu, Seoul 06591, Korea
Tel: +82-595-2282, Fax: +82-2258-6095
E-mail: yslee@catholic.ac.kr

요법의 발달로 최근에는 30-50% 이상의 5년 생존율을 보고하고 있다.⁴⁷ 대장암 환자의 약 20%는 진단 당시 원격전이를 동반하며, 그 중 10% 정도만이 절제가 가능하고 70-80%는 절제 불가능한 전이 병변을 가진다.⁸ 그럼에도 불구하고 아직까지 근치적 절제가 불가능한 4기 대장암의 치료 계획과 관련된 명확한 합의된 가이드라인은 없다. 현재까지의 가이드라인은 근치적 절제가 불가능한 4기 대장암의 치료계획에서는 우선적으로 화학요법이 권유되며, 고식적 절제술은 종양과 연관된 증세, 즉 폐색, 출혈, 통증 등의 증세가 있을 때만 권유하고 있다. 따라서 4기 대장암에서의 수술은 원발 종양의 절제와 더불어 전이 병변의 절제가 가능할 때만 권유하고 있다.⁹

현재까지 절제가 불가능한 4기 대장암에서 고식적 수술의 역할은 명확하지 않다. 고식적 수술을 하는 경우, 수술 합병증의 발생 가능성이 있고, 또한 화학요법의 시행시기가 늦어진다는 단점으로 인해 현재까지의 가이드라인에서는 절제 불가능한 4기 대장암에서 증상을 동반하지 않는 원발 종양에 대한 수술은 권유하고 있지 않다. 또한 고식적 수술이 전체 생존율(overall survival)과 암 특이 생존율(cancer-specific survival)에 미치는 영향에 대해서도 아직 많은 논란이 있다.

절제 불가능한 4기 대장암에서 시행되는 고식적 수술은 크게 두 가지로 분류될 수 있다. 하나는 고식적 원발 종양 절제(palliative primary tumor resection)이고, 다른 하나는 고식적 전이 병변 절제(palliative metastatectomy)로 나눌 수 있다.

본 종설에서는 그 동안 발표되었던 문헌들을 고찰하여 절제 불가능한 4기 대장암에서 이러한 고식적 수술이 임상적으로 어떠한 영향을 미치는지 검토해 보고자 한다.

A. 고식적 원발 종양 절제 (Palliative Primary Tumor Resection)

A-1. 국소조절 & 원발 종양 합병증(local control & primary tumor-related complications)

일반적으로 절제 불가능한 4기 대장암에서 고식적 원발 종양 절제를 시행하는 가장 큰 이유는 원발 종양과 연관된 합병증, 즉 폐색, 출혈, 천공 등의 증상을 예방 혹은 치료하기 위해서이다. 응급수술을 시행하는 경우에는 수술과 연관된 합병증 혹은 사망률까지 증가될 수 있다. 최근 화학요법의 발달로 기존의 5-FU/leucovorin을 사용하는 경우 약 15%의 반응율을 보이는데 비해, oxaliplatin이나 irinotecan을 사용

하는 경우 반응율을 50%, disease control rate를 85%까지 보고하고 있다.^{10,11} 또한 기존의 FOLFOX 혹은 FOLFIRI 화학요법에 bevacizumab 혹은 cetuximab과 같은 표적치료를 추가하는 경우 기존의 화학요법에 비해 반응률 뿐 아니라, 생존율도 향상시켰다.¹²⁻¹⁵ 이러한 높은 반응률과 생존율을 바탕으로 절제 불가능한 4기 대장암에서 남아있는 원발 종양에 의한 합병증 발생율은 상대적으로 낮아, 고식적 원발 종양 절제는 권유되지 않았다. Geoge 등은 233 명의 절제 불가능한 4기 대장암 환자의 데이터를 분석한 결과, FOLFOX (60%)와 irinotecan을 기반으로 한 화학요법(40%)을 사용했을 경우, 원발 종양에 의한 합병증이 발생한 경우는 26명으로 11%이지만, 그 중 수술적 치료가 필요했던 경우는 16명으로 7%에 불과했고, 10명인 4%에서 비수술적 치료로 원발 종양에 의한 합병증 치료가 가능했다고 보고하였다.¹⁶ 또한 원발 종양에 의한 합병증이 발생했을 때의 생존율은 수술적 치료군이 6개월, 비수술적 치료군이 8개월로 보고하며, 삼제 화학요법(triple-drug combination chemotherapy)를 사용하는 경우, 93%의 환자는 수술이 필요하지 않아, 절제 불가능한 4기 대장암에서 초기 치료로서 원발 종양 절제가 불필요하고 초기에 화학요법만 시행함으로써도 원발 종양 합병증 발생률을 낮출 수 있다고 주장하였다.

또한, FOLFOX와 함께 bevacizumab을 사용하여 절제 불가능한 4기 대장암 환자에서 비수술적 치료의 안정성을 보고자 했던 phase II NSABP C-10 연구에서 원발 종양의 주요 합병증(major morbidity)은 12명에서 발생하여 14%였고, 24개월의 원발 종양과 관련된 주요 합병증 발생 가능성은 16.3%로 보고하였다.¹⁷ 이 연구는 결장암만을 포함하였으며, 연구의 일차 목적(primary end point)은 FOLFOX + bevacizumab로 치료를 시작한 환자에서 원발 종양으로 인한 주요 합병증(major morbidity)의 빈도를 보고함이었고, 주요 합병증은 원발 종양으로 인한 합병증 치료를 위해 수술이 필요하거나, 합병증으로 인한 사망으로 정의하였다. 결론적으로 NSABP C-10의 저자들은 고식적 원발 종양 절제를 시행하지 않고 mFOLFOX6와 bevacizumab을 조합하는 화학요법을 초기 치료방법으로 사용하는 경우에도 원발 종양에 의한 주요 합병증 발생률은 높지 않고, 전체 생존율은 유지하면서 오히려 수술에 의한 합병증을 피할 수 있어, 절제 불가능한 4기 대장암에서 원발 종양 절제는 초기 치료로 적합하지 않다고 주장하였다. 따라서 절제 불가능한 4기 결장암에서 초기 치료로 화학요법을 시행하면서 원발 종양은 관찰할 것을 권유하였다.

절제 불가능한 4기 대장암의 치료에서 초기에 고식적 원발 종양 절제술을 시행하지 않는 것은 전체 의료비 감소와 재원 일수 감소에도 긍정적인 영향을 미칠 수도 있다. 그 외에도 고식적 원발 종양 절제술을 시행한 환자에서 수술 이후 장유착 등의 합병증이 발생할 수도 있고, 그로 인한 이차 수술이 필요한 경우도 있다.¹⁸ 절제 불가능한 4기 대장암에서 수술이 필요한 고위험 요소를 찾아내기 위한 연구도 진행되었다. 윤 등은 절제 불가능한 4기 대장암 환자 271명을 분석한 결과 종양의 위치가 직장에 있는 경우와 종양의 크기가 5 cm 이상인 경우가 수술이 필요할 수 있는 위험요소라고 보고하며, 고위험군인 경우에는 초기 화학요법 시행 전이나 시행 초기에 수술을 시행하는 치료 계획을 권유하였다.¹⁹

따라서 고식적 원발 종양 절제술을 반대하는 입장에서는 수술로 인해 화학요법 치료 시작이 지연될 수 있으며, 앞서 언급한 것과 같이 화학요법을 먼저 시행하는 경우에도 원발 종양에 의한 합병증 발생률이 높지 않기 때문에 환자에게 불필요한 수술을 피할 수 있다고 하였고, 수술은 원발 종양과 관련된 합병증이 발생한 경우나, 혹은 발생할 가능성이 높은 고위험군에 국한하여 권유할 것을 주장하였다.

A-2. 종양학적 영향 & 생존율(oncological outcomes & survival)

고식적 원발 종양 절제가 단순히 원발 종양에 의한 합병증의 예방 혹은 치료라는 측면 이외에도 고식적 수술이 종양학적 결과에 미치는 영향에 대한 연구도 다양하게 진행되었다.

원발 종양을 제거하는 경우, 혈관 밀도(vascular density) 및 분화 속도(proliferation rate)가 증가되고 대사 성장률(metabolic growth rate)이 증가되어, 간 전이 병변의 성장 속도가 빨라질 수 있다는 몇몇 연구들이 있었다.^{20,22} 이런 연구들은 간 전이 병변의 증식과 성장이 일정부분 원발 종양에 의해 조절된다고 보고하였으나, 아직까지 이러한 연구 결과를 뒷받침할만한 임상적 데이터는 부족한 상황이고, 또한 그것을 증명할 만한 임상적 연구는 아직 없다. 하지만 절제 불가능한 4기 대장암에서 고식적 원발 종양 절제술과 전체 생존율(overall survival)의 연관성을 분석한 몇몇 후향적 연구들은 이미 많이 보고되어 있다. Venderbosch 등은 고식적 원발 종양 절제술이 4기 대장암의 예후에 미치는 영향 및 예측 효과(predictive value)를 알아보기 위해 두 개의 3상 연구(CAIRO & CAIRO2)를 후향적으로 분석하였다.²³ CAIRO 및 CAIRO2 연구에서 각각 258명과 289명의 원발 종양 절제술을 시행 받은 환자를 분석한 결과, 중간 전체 생존율

(median overall survival)에서 CAIRO 연구는 16.7개월 vs. 11.4개월($p < 0.0001$, HR=0.61), CAIRO2 연구에서는 20.7개월 vs. 13.4개월($p < 0.0001$, HR=0.65)로 보고하였고, 무병 생존율(disease free survival)에서도 CAIRO 연구에서는 6.7개월 vs. 5.9개월($p = 0.004$, HR=0.74), CAIRO2 연구에서는 10.5개월 vs. 7.8개월($p = 0.014$, HR=0.78)로 원발 종양 절제술에서 중간 전체 생존율과 무병생존율이 원발 종양 비절제군에 비해 증가함을 보고하였다. 또한 저자들은 이러한 결과가 다변량 분석에서도 확인됨을 보고하였다. 하지만 표본선정편파(selection bias)의 가능성으로 인하여 전향적 연구의 필요성을 주장하였고, CAIRO4 임상연구를 계획하고 진행 중이다.²⁴

최근 미국의 SEER 프로그램(Surveillance, Epidemiology, and End results program of the National Cancer Institute in the United States)을 이용하여 1998년부터 2009년까지의 37,793명의 환자를 분석한 결과가 보고되었다.²⁵ 이 연구에 따르면, 고식적 원발 종양 절제술의 비율은 1998년 68.4%에서 2009년 50.7%로 유의하게 감소하고 있는 경향을 보이지만, 원발 종양 절제술이 전체 생존율(HR of death=0.40, 95% CI=0.39-0.42, $p < 0.001$)과 암 특이 생존율(HR of death=0.39, 95% CI=0.38-0.40, $p < 0.001$)의 증가와 유의한 연관성이 있음을 보고하였다. 또한 1998-2001, 2002-2005, 2006-2009년도 시대별 분석에서도 전체 생존율과 암 특이 생존율이 고식적 원발 종양 절제군에서 향상된 결과를 보여, 저자들은 고식적 원발 종양 절제술이 절제 불가능한 4기 대장암에서 생존율을 향상시킬 수 있음을 시사하였다. 하지만 이러한 SEER 프로그램을 이용한 인구 기반 연구에서는 실제 원발 종양 절제가 완치 불가능한 상황에서 시행된 것인지에 대한 인자들이 자세히 포함되어 있지 않기 때문에 표본의 편파성이 있을 가능성이 있다는 한계점이 존재한다.

이 후에 2003년부터 미국내의 1500여개 암 수술을 진행하는 병원들의 데이터를 기반으로 하는 National Cancer Data Base (NCDB)를 이용하여 2003년부터 2006년까지 1,446명의 4기 대장암 환자를 대상으로 고식적 원발 종양 절제술이 화학요법 혹은 방사선요법만 시행한 군에 비해 전체 생존율 증가와 연관 있는지에 대한 연구가 진행되었다. NCDB에서는 원발 종양 절제의 목적이 증상 제거인지 혹은 고식적 목적인지에 대한 인자가 포함이 되어 원발 종양 절제의 역할에 대한 좀 더 자세한 분석이 가능하였다. 이 연구에서 전체 1,446명의 16%인 231명의 환자에서 고식적 원발 종양 절제술이 진행되었으며, 원발 종양 절제술군에서 유의한 전체 생존율 향상이 있음을 보고하였다.(9.2 vs 7.3개월, $p < 0.01$)²⁶

A-3. 삶의 질

절제 불가능한 4기 대장암의 치료 목표에서 전체 생존을 못지 않게 중요한 것이 삶의 질이다. 실제로 기대 수명이 한정된 상황에서 무엇보다도 삶의 질에 대한 유지가 필요하다. 따라서 고식적 원발 종양 절제술이 환자의 삶의 질에 미치는 영향도 중요하다 할 수 있다. 하지만 이에 대한 연구는 아직까지 많지 않다. Tan 등은 4기 대장에서 고식적 수술이 삶의 질에 미치는 연구에서 고식적 수술을 시행한 군에서 불안과 위장관 증세 일부에서 향상됨을 보고하며, 근치적 치료가 불가능한 환자에서 고식적 수술이 환자의 삶의 질을 향상 시킬 수 있음을 보고하였다.²⁷

B. 고식적 전이 병변 절제술 (Palliative Metastatectomy)

대장암에서 간 전이가 있는 경우, 절제가 가능하다면 높은 5년 생존율을 기대할 수 있다. 하지만 간 전이와 더불어 절제 불가능한 다른 전이가 동반되어 있어 근치적 절제술이 어렵다고 판단되는 경우에는 일반적으로 수술보다는 화학요법을 선택하게 된다. 최근 화학요법의 발달로 절제 불가능한 폐 전이에서도 좋은 결과들을 보고하는 연구들이 많이 있다.²⁸⁻³⁰ 따라서 절제 가능한 간 전이와 절제 불가능한 폐 전이가 동반된 경우, 절제 가능한 간 병변의 수술과 화학요법을 동반하는 경우 전체 생존율의 향상을 기대할 수 있다. Yoshihiro 등은 간, 폐 동시 전이시에 절제 불가능한 폐 전이는 절제하지 않고 간 전이만 절제한 경우에 대한 후향적 분석을 통해 고식적 전이 병변 절제술에 대한 생존율 분석을 시행하였다. 그 결과 모든 전이 병변을 절제하는 것이 가장 좋은 생존율을 보였다. 하지만 수술은 전혀 시행하지 않고 화학요법만 시행한 군에 비해서 폐 전이는 절제하지 않고, 간 전이만 절제한 군에서 더 좋은 생존율을 보고하여, 동반 전이 병변으로 인해 R0 절제가 불가능한 경우에도 간 절제를 시행하는 것도 생존율 향상과 연관될 수 있다고 주장하였다.³¹ 간 이외 전이가 동반된 환자에서 간 전이 절제술을 시행한 50개의 논문을 분석한 체계적 고찰(systemic review)에서 적절한 화학요법과 더불어 다른 전이 병변을 제거하지 못한 경우에도 간 전이 절제술이 환자의 생존율에 영향을 미칠 수 있다고 보고하였다.³²

결 론

절제 불가능한 4기 대장암에서 고식적 원발 종양 절제의

역할은 아직까지 명확하게 정의된 바는 없다. 몇몇 연구 결과 원발 종양과 연관된 합병증의 경우 초기 치료로 화학요법만 시행하더라도 그 빈도가 높지는 않다. 하지만 생존율의 경우, 많은 후향적 연구에서 고식적 원발 종양 절제술이 생존율 증가와 연관이 보고되었다. 따라서 절제 불가능한 4기 대장암에서 원발 종양에 의한 증세가 없는 경우, 고식적 수술이 필요하지 않다는 일반화에 대한 고려가 필요하다. 또한 두개 이상의 전이 병변이 동반된 경우라도 고식적 전이 병변 절제술이 환자의 생존율에 영향을 미칠 수도 있다. 추후 절제 불가능한 4기 대장암에서 고식적 절제가 환자의 예후 및 생존율에 미치는 영향에 대한 전향적 연구가 더 필요하다.

REFERENCES

1. Poston GJ, Adam R, Alberts S, et al. OncoSurge: a strategy for improving resectability with curative intent in metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:7125-7134.
2. Siegel R, Deppa N, Ahmedin J. Cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2012;62:10-29.
3. 국가암정보센터. <http://www.cancer.go.kr>
4. Abdalla EK, Ribero D, Pawlik TM, et al. Resection of hepatic colorectal metastases involving the caudate lobe: perioperative outcome and survival. *J Gastrointest Surg* 2007;11:66-72.
5. WS Lee, SH Yun, HK Chun, et al. Clinical outcomes of hepatic resection and radiofrequency ablation in patients with solitary colorectal liver metastasis. *J Clin Gastroenterol* 2008;42:945-949.
6. Figueras J, torras J, Valls C, et al. Surgical resection of colorectal liver metastases in patients with expanded indications: a single-center experience with 501 patients. *Dis Colon Rectum* 2007;50:478-488.
7. Vigano L, Ferrero A, Lo Tesoriere R, Capussotti L. Liver surgery for colorectal metastases: results after 10 years of follow-up. Long-term survivors, late recurrences, and prognostic role of morbidity. *Ann Surg Oncol* 2008;15:2458-2464.
8. Cook AD, Single R, McCahill LE. Surgical resection of primary tumors in patients who present with stage IV colorectal cancer: an analysis of surveillance, epidemiology, and end results data, 1988 to 2000. *Ann Surg Oncol* 2005;12:637-645.
9. National Comprehensive Cancer Network. NCCN guidelines. Colon cancer (ver 2.2016) http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/colon.pdf
10. Tournigand C, Andre T, Achille E, et al. FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study. *J Clin Oncol* 2004;22:229-237.
11. Goldberg RM, Sargent DJ, Morton RF, et al. A randomized controlled trial of fluorouracil plus leucovorin, irinotecan, Oxaliplatin combinations in patients with previously untreated

- metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2004;22:23-30.
12. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004;350:2335-2342.
 13. Saltz LB, Clarke S, Diaz-Rubio E, et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study. *J Clin Oncol* 2008;26:2013-2019.
 14. Cunningham D, Humblet Y, Siena S, et al. Cetuximab monotherapy and Cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004;351:337-345.
 15. Sobrero AF, Maurel J, Fehrenbacher L, et al. EPIC: phase III trial of Cetuximab plus irinorecan after fluoropyrimidine and Oxaliplatin failure in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:2311-2319.
 16. George A, Poultsides, Elliot L, et al. Outcome of primary tumor in patients with synchronous stage IV colorectal cancer receiving combination chemotherapy without surgery as initial treatment. *J Clin Oncol* 2009;27:3379-3384.
 17. Laurence EM, Greg Y, Saima S, et al. Primary mFOLFOX6 plus bevacizumab without resection of the primary tumor for patients presenting with surgically unresectable metastatic colon cancer and an intact asymptomatic colon cancer: Definitive analysis of NSABP trial C-10. *J Clin Oncol* 2012;30:3223-3228.
 18. Tebbutt NC, Norman AR, Cunningham D, et al. Intestinal complications after chemotherapy for patients with unresected primary colorectal cancer and synchronous metastases. *Gut* 2003;52:568-573.
 19. Yun JA, Park YA, Huh JW, et al. Risk factors for the requirement of surgical or endoscopic interventions during chemotherapy in patients with uncomplicated colorectal cancer and unresectable synchronous metastases. *J Surg Oncol* 2014;110:839-844.
 20. Peeters CF, Westphal JR, Del Waal RM, et al. Vascular density in colorectal liver metastases increases after removal of the primary tumor in human cancer patients. *Int J Cancer* 2004;112:554-559.
 21. Peeters CF, de Waal RM, Wobbles T, et al. Outgrowth of human liver metastases after resection of the primary colorectal tumor: a shift in the balance between apoptosis and proliferation. *Int J Cancer* 2006;119:1249-1253.
 22. Scheer MG, Stollman TH, Vogel WV, et al. Increased metastatic activity of indolent liver metastases after resection of a primary colorectal tumor. *J Nucl Med* 2008;49:887-891.
 23. Venderbosch S, De Wilt J, Teerenstra S et al. Prognostic value of resection of primary tumor in patients with stage IV colorectal cancer: retrospective analysis of two randomized studies and a review of the literature. *Ann Surg Oncol* 2011;18:3252-3260.
 24. Lam-Boer J, Mol L, Verhoel C, et al. The CAIRO4 study: the role of surgery of the primary tumor with few or absent symptoms in patients with synchronous unresectable metastases of colorectal cancer- a randomized phase III study of the Dutch Colorectal cancer Group (DCCG). *BMC Cancer* 2014;14:741-748.
 25. Tarantino I, Warschkow R, Worni M, et al. Prognostic relevance of Palliative primary tumor removal in 37,793 metastatic colorectal cancer patients: A population-based, propensity score-adjusted trend analysis. *Ann Surg* 2015;262:112-120.
 26. Gulack BC, Nussbaum DP, Keenan JE, et al. Surgical resection of the primary tumor in stage IV colorectal cancer without metastasectomy is associated with improved overall survival compared with chemotherapy/radiation therapy alone. *Dis Colon Rectum* 2016;59:299-305.
 27. Tan WJ, Chew MH, Law JH, et al. Palliative surgical intervention in metastatic colorectal carcinoma: a prospective analysis of quality of life. *Colorectal Dis* 2015;18:357-363.
 28. Mitry E, Guiu B, Coscinea S, et al. Epidemiology, management and prognosis of colorectal cancer with lung metastases: a 30-years populations-based study. *Gut*. 2010;59:1383-1388.
 29. Kim CH, Huh JW, Kim HJ, et al. Factors influencing oncological outcomes in patients who develop pulmonary metastases after curative resection of colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2012;55:459-464.
 30. Nordhlohm-Carstensen A, Krarup PM, Jorgensen LN, et al. Occurrence and survival of synchronous pulmonary metastases in colorectal cancer: a nationwide cohort study. *Eur J Cancer* 2014;50:447-456.
 31. Yoshihiro M, Scott K, Reza JM, et al. Is complete liver resection without resection of synchronous lung metastases justified? *Ann Surg Oncol* 2015;22:1585-1592.
 32. Hwang M, Jayakrishnan TT, Green DE, et al. Systemic review of outcomes of patients undergoing resection for colorectal liver metastases in the setting of extra hepatic disease. *Eur J Cancer* 2014;50:1747-1757.