

ARTÍCULOS DE INVESTIGACIÓN

Factores pronósticos de pacientes con metástasis hepáticas de cáncer de colon y recto*

Prognostic factors of patients with colorectal liver metastases

Drs. JEAN MICHEL BUTTE B.¹, NICOLÁS JARUFE C.¹, FERNANDA BELLOLIO A.²,
ÁLVARO ZÚÑIGA D.¹, FRANCISCO LÓPEZ K.¹, GEORGE PINEDO M.¹, LUIS IBÁÑEZ A.¹,
SERGIO GUZMÁN B.¹, JORGE MARTÍNEZ C.¹

¹Departamento de Cirugía Digestiva, División de Cirugía. Facultad de Medicina. ²Interna de Medicina.
Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile.

RESUMEN

Introducción: Las metástasis hepáticas (MH) son causa frecuente de muerte en el cáncer colo-rectal (CaCR). El objetivo del trabajo es evaluar los factores que determinan la sobrevida de pacientes con MH de CaCR. **Material y Método:** Análisis retrospectivo a partir de los registros de biopsias, ficha clínica y base de datos especialmente diseñada de 122 pacientes con MH de CaCR evaluados entre 1978 y 2002. Se analizó demografía, características del tumor primario, de las MH y del tratamiento utilizado. Se evaluó factores pronósticos y sobrevida a 5 años según Kaplan-Meier con el test de log-rank. **Resultados:** De los 122 pacientes, [71 (58,2%) hombres; edad: 65 ± 13 años], en 73 (59,8%) la MH fue sincrónica con el tumor primario; en 46 (37,7%) bilobar; en 70 (57,4 %) múltiple con ≥ 4 nódulos metastásicos y en 34 (27,9%) la MH fue única. En 65 (53,3%) pacientes, el tratamiento quirúrgico del primario se consideró curativo. Las MH de CaCR fueron resecaadas en 42 de estos pacientes (64,6%). Hubo recurrencia del cáncer en 18 pacientes a los 18 meses promedio. La sobrevida a 5 años de todos los pacientes fue de 14,6 %. Los enfermos con más de una metástasis, con compromiso bilobar y que no fueron resecaadas, tuvieron un peor pronóstico (p<0,0001). En los enfermos resecaados R0 se obtuvo una sobrevida de 46,2%. **Conclusiones:** A un tercio de los pacientes con MH de CaCR de esta serie se le resecaó la MH. La mejor sobrevida se obtuvo cuando la resección fue curativa (R0).

PALABRAS CLAVE: *Cáncer colo-rectal, metástasis hepáticas, resecciones hepáticas.*

SUMMARY

Introduction: Liver metastases (LM) are frequent cause of death in patients with colorectal cancer (CRCa). Our aim was to evaluate factors determining overall survival in colorectal cancer liver metastases. **Material and Methods:** Data from 122 patients with LM of CRCa evaluated between 1978 and 2002 were retrospectively analyzed. Data was obtained from pathologic reports, patient's records and from a specially designed database. We studied demographic data, primary tumors, its treatment and liver metastases characteristics. Prognostic factors, recurrence and 5-year survival specific curves, calculated according to

*Recibido el 30 de Enero de 2007 y aceptado para publicación el 19 de Abril de 2007.

Correspondencia: Dr. Jorge Martínez C.

Marcoleta 367. Casilla Postal 114-D, Santiago, Chile

Fax: 56-2-6329620

e-mail:jmartin@med.puc.cl

Kaplan-Meier were obtained. *Results:* Among the 122 patients [71 (58.2%) were men; mean age: 65 ± 13 years old], 73 (59.8%) had synchronic LM with the primary tumor. In 46 (37.7%) cases there were bilateral tumors; and in 70 (57.4 %) patients there were 4 or more lesions. Only 34 (27.9%) cases had a solitary LM. In 65 (53.3%) patients the primary tumor surgical treatment was considered curative (R0). In 42 (64.6%) of these patients LM were surgically resected. Eighteen patients developed cancer recurrence after liver resection at a mean time of 18 month. The overall 5-year survival of all patients was 14.6 %. Patients with more than one nodule, metastatic bilateral LM and no curative resection had the worst prognosis ($p < 0.0001$). The 5-year survival rate of patients who underwent a R0 liver resection was 46.2%. *Conclusions:* One third of this series were treated by liver resection. The best survival was obtained with a R0 (negative margins) liver resection.

KEY WORDS: *Colorectal carcinoma, liver metastases, surgical resection.*

INTRODUCCIÓN

Cada año en Estados Unidos se diagnostican aproximadamente 140.000 nuevos casos de cáncer de colon y recto¹. En Chile no existen registros de la incidencia de esta patología, pero observaciones recientes nacionales muestran un incremento sostenido en la mortalidad por esta enfermedad², lo que permite plantear que probablemente exista un aumento en su incidencia.

Se ha comunicado que en el momento del diagnóstico o en el seguimiento de estos enfermos, entre un 20 y un 70% de ellos, tienen o desarrollan metástasis hepáticas (MH)^{3,4}. Esto condiciona un pronóstico sombrío comunicándose que en los enfermos no tratados, la media de sobrevida no es mayor a 21 meses y en general no existen sobrevivientes a 5 años. El pronóstico y la sobrevida dependerían del volumen tumoral metastásico, de la presencia de extensión extrahepática y del grado de diferenciación del tumor⁴⁻⁷.

En aproximadamente un 20% a un 30% de los casos las MH son la única manifestación de un crecimiento neoplásico secundario, lo que permite plantear su tratamiento resectivo^{3,4,8}. En nuestro país, una serie quirúrgica con 13 pacientes resecados de sus MH por cáncer de colon y recto, comunicó un beneficio en términos de sobrevida en 5 de ellos⁹.

Los objetivos de este trabajo son analizar y comunicar en una serie nacional de un centro universitario, los factores que inciden en el pronóstico de pacientes con MH de un CaCR y revisar el impacto de la cirugía hepática resectiva en la sobrevida de este cáncer.

MATERIAL Y METODO

Se realizó un estudio retrospectivo a partir de los informes de anatomía patológica, fichas clínicas y de la base de datos de cáncer de colon y recto, de los pacientes diagnosticados y/o tratados por MH de un CaCR, entre 1978 y 2002 en el Departamento de Cirugía Digestiva de la P. Universidad Católica de Chile.

Se analizaron los datos demográficos, de laboratorio, el estudio de imágenes, la (s) intervención (es) quirúrgica (s) de las MH (cuando las hubo), las características del tumor primario (presencia de ganglios positivos/ganglios resecados) y el carácter (curativo o paliativo) del tratamiento del tumor primario. Todos los datos fueron almacenados en una base de datos especialmente diseñada (Excel, Microsoft Office, 2000)

Se definió cirugía curativa de las metástasis en el hígado (R0), a la resección hepática con bordes quirúrgicos histológicamente negativos, ausencia de otro foco metastásico extrahepático (y si hubo un foco extrahepático que también se resecó R0) y antecedente de resección con intención o en forma curativa del tumor primario. Se definió MH metacrónica, al diagnóstico de una metástasis después de los 3 meses del tratamiento del tumor primario^{3,4}.

A partir del año 2000, se administró quimioterapia coadyuvante a los pacientes con una resección curativa de su MH. Algunos pacientes, no sometidos a cirugía resectiva de sus metástasis recibieron quimioterapia con carácter paliativo.

Se logró el seguimiento de todos los enfermos y fue actualizado a agosto de 2004.

Las curvas de sobrevida se obtuvieron con el método de Kaplan-Meier y las diferencias fueron comparadas con el test de log-rank. Se consideró significativo un $p < 0,05$. Los resultados se expresan como promedio ± desviación estándar y el intervalo según corresponda.

Se logró el seguimiento de todos los enfermos y fue actualizado a agosto de 2004.

RESULTADOS

Durante el período en estudio fueron tratados en nuestro centro, 1.077 pacientes con cáncer colorectal. En el momento del diagnóstico del tumor primario o en el seguimiento de este, 116 (10,8%) enfermos desarrollaron una o más metástasis hepáticas. Además fueron incluidos 6 pacientes trata-

dos en forma curativa de su tumor primario en otra institución, por lo que el grupo está formado por 122 enfermos.

Son 71 hombres (58,2%) y 51 mujeres (41,8%) con una edad de 65 ± 13 años (rango: 20-90 años). En 73 (59,8%) pacientes las MH fueron sincrónicas y en 49 (40,2%) fueron metacrónicas. En 78 (63,9%) enfermos existió compromiso de 1 lóbulo hepático y en 44 (36,1%) de ambos lóbulos del hígado. En el momento del diagnóstico se observó una metástasis hepática en 34 (27,9%) enfermos, dos nódulos en 9 enfermos, tres nódulos también en 9 pacientes y cuatro o más nódulos en 70 (57,4%) pacientes.

En 65 (53,3%) de los 122 pacientes, el tratamiento del primario se consideró curativo. En este grupo, se resecó una o más MH en 42 (64,6%) enfermos y sólo en 26 pacientes fue curativa, lo que corresponde a un 21,3% del total de la serie. Las otras MH que fueron resecadas, no curativas, correspondieron en su mayoría a metastasectomías contemporáneas al tratamiento del tumor primario para obtener una muestra para biopsia, en metástasis múltiples o bilobares, y en 6 casos el borde microscópico fue positivo (R1).

Entre los 42 pacientes con resección de la MH, a 20 (47,6%) se le practicó una resección anatómica (11 bisegmentectomías y 9 lobectomías) y a 22 (52,3%) una metastasectomía o resección local. No hubo mortalidad operatoria secundaria a la resección de las MH.

En el seguimiento alejado se observó que de los 26 pacientes cuya MH se resecó en forma curativa, 18 (69,2%) presentaron una recidiva de su cáncer, en promedio a los 18 meses. La recidiva fue hepática en 9 enfermos, extrahepática en 7 y hepática y extrahepática en 2 pacientes.

Dos pacientes con recidiva hepática fueron sometidos a una nueva resección curativa y están actualmente libres de enfermedad.

La sobrevida actuarial a 5 años de los 122 enfermos analizados en este trabajo fue de 14,6% (Figura 1). La de los enfermos con compromiso unilobar fue de 23,9% versus 7,3% en los con compromiso bilateral (Figura 2a) ($p=0,0003$). La sobrevida a 5 años de los enfermos con MH única fue de 27,1% y de 12,2% cuando existió más de una (Figura 2b) ($p=0,001$) y fue de 35,6% en los pacientes resecados y de 3,7% en los no resecados ($p<0,0001$) (Figura 3a). La sobrevida a 5 años fue de 46,2% en los pacientes con resección curativa (Figura 3b). La mediana de sobrevida de los enfermos resecados en forma curativa fue de 49 meses y la de los enfermos tratados en forma paliativa de 10 meses.

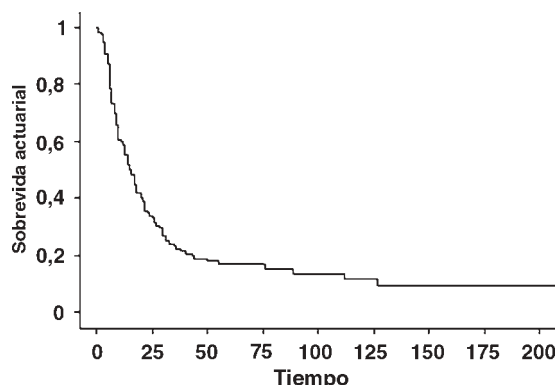


Figura 1. Curva de Kaplan-Meier de sobrevida actuarial de pacientes evaluados y/o tratados por metástasis hepáticas de cáncer de colon y recto (1978-2002) (N=122).

DISCUSION

El aumento sostenido del cáncer de colon y recto a nivel mundial en los últimos años, ha traído como consecuencia el mejor entendimiento de la historia natural y del pronóstico de los enfermos con metástasis hepáticas derivadas de esta patología. Además ha favorecido la estandarización del estudio, tratamiento y seguimiento a largo plazo de estos pacientes^{8,10,11}.

En los primeros años del desarrollo de esta serie se afirmaba a nivel mundial, que los enfermos

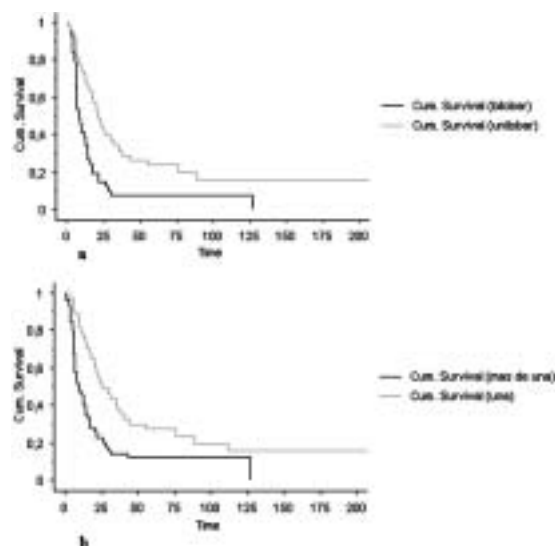


Figura 2. Curva de Kaplan-Meier de sobrevida actuarial de pacientes evaluados y/o tratados por metástasis hepáticas de cáncer de colon y recto (1978-2002): a) Sobrevida actuarial según compromiso lobar del hígado. b) Sobrevida actuarial según el número de metástasis hepáticas.

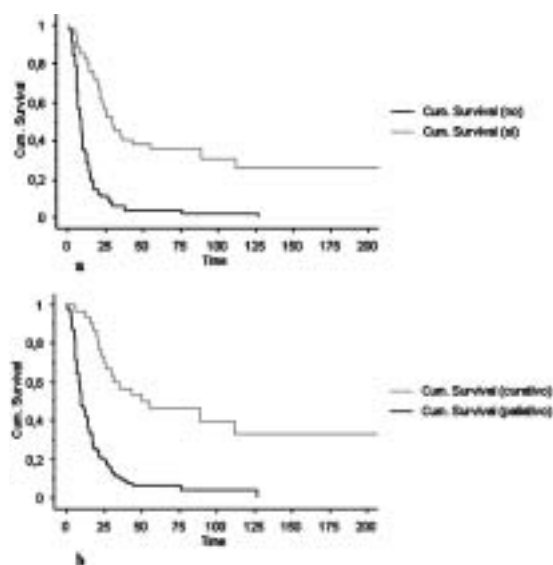


Figura 3. Curva de Kaplan-Meier de sobrevida actuarial de pacientes evaluados y/o tratados por metástasis hepáticas de cáncer de colon y recto (1978-2002). a) Sobrevida actuarial que evalúa la resección de la metástasis hepática. b) Sobrevida actuarial que evalúa la resección de la metástasis hepática con carácter curativa

con metástasis hepáticas no tenían un buen pronóstico, independiente del número y ubicación de ellas y se les dejaba evolucionar en forma espontánea⁵⁻⁷. Posteriormente, la administración de quimioterapia como terapia definitiva logró aumentar en algunos meses la sobrevida de estos pacientes, pero sin conseguir la curación¹². Esta conducta también se observó en algunos enfermos de esta serie, que no fueron tratados o se trataron en forma paliativa con quimioterapia y tuvieron una sobrevida significativamente menor a la de los resecados. Probablemente estos pacientes presentaban los estadios más avanzados de la serie (en la misma etapa IV).

Como consecuencia del mejor entendimiento de la anatomía del hígado, el desarrollo de nuevos y mejores estudios de imágenes, los avances en el cuidado intensivo postoperatorio¹³, la formación de cirujanos y anestesistas calificados en cirugía hepática mayor¹⁰ y el desarrollo de nuevos esquemas de quimioterapia¹², muchos pacientes que antes no tenían una opción terapéutica, ahora se someten a resecciones extensas¹⁴ o a quimioterapias de rescate con el fin de mejorar su sobrevida y pronóstico¹⁵, a pesar de que en algunos enfermos exista un alto riesgo de recidiva local y sistémica^{11,13-16}.

En esta serie, se administraron diferentes tratamientos, de acuerdo a la mayor experiencia ad-

quirida a través del tiempo. En los últimos años se ha tenido una actitud más radical y resectiva, basados en estudios, que aconsejan una actitud más agresiva en estos pacientes^{8,10,11,14}. Como consecuencia de esto, la mayor sobrevida a largo plazo se obtuvo con la cirugía hepática resectiva, de carácter curativa. Así, en los enfermos que fueron resecados, la sobrevida fue de 35,6% y en aquellos en que la resección fue curativa (R0) se alcanzó una sobrevida a 5 años de 46,2%, hecho comparable a lo comunicado por centros de referencia mundial (Tabla 1)^{11,17-28}.

En diversos estudios se han evaluado diferentes factores pronósticos que pueden predecir la sobrevida a largo plazo de estos pacientes^{7,8,11,22}. Fong y cols.¹¹ analizaron más de 1000 enfermos con resección de MH y observaron que los enfermos con mejor pronóstico eran los que presentaban metástasis única, de tamaño menor de 5 cm, de presentación metacrónica, sin ganglios positivos en el estudio del tumor primario y con un nivel de antígeno carcinoembrionario en sangre menor de 200 ng/ml. En este trabajo se observó, que los enfermos con compromiso metastático bilobar, con más de un nódulo en el hígado o que fueron sometidos a un tratamiento sin intención curativa, tuvieron un peor pronóstico de sobrevida a largo plazo. Esto confirmaría que los factores más importantes a evaluar antes de administrar un tratamiento, serían la localización y características del tumor primario, el momento de presentación (sincrónica o metacrónica), la ubicación (uni o bilobar) y el número de metástasis. Además se debería considerar la experiencia del centro quirúrgico en el que será tratada. No obstante lo anterior, los pacientes con todos los factores de mal pronóstico antes descritos, aún mantienen un porcentaje de sobrevida a 5 años cuando logran ser resecados en forma curativa¹¹.

La quimioterapia de segunda línea ha demostrado disminuir la recurrencia sistémica, por lo que es razonable su utilización en estos pacientes. También tiene un rol como neoadyuvancia, al reducir la masa tumoral y lograr que enfermos sin posibilidad de resección en la evaluación inicial puedan ser considerados para cirugía postquimioterapia^{11,15}. En nuestro grupo de pacientes, sólo se utilizó quimioterapia de primera línea y en forma paliativa. Sin embargo, en estudios con quimioterapias de segunda línea^{29,30} se ha observado que aproximadamente un 15% de los enfermos considerados en un primer momento como irresecables se hacen resecables¹⁵.

En los enfermos con metástasis sincrónica, sólo hepática, se deberá evaluar la posibilidad de

Tabla 1

SOBREVIDA A LARGO PLAZO Y MORTALIDAD OPERATORIA DE PACIENTES CON METÁSTASIS HEPÁTICAS DE CÁNCER DE COLON Y/O RECTO

Estudio	N° pacien-tes	Mortalidad operatoria (%)	Sobrevida 1 año (%)	Sobrevida 5 años (%)	Sobrevida 10 años (%)	Mediana (meses)
Schlag 1990 ¹⁷	122	4	85	30	–	32
Doci 1991 ¹⁸	100	5	–	30	–	28
Gayowski 1994 ¹⁹	204	0	91	32	–	33
Scheele 1995 ²⁰	469	4	83	33	20	40
Fong 1997 ²¹	577	4	85	35	–	40
Nordlinger 1996 ²²	1568*	2	61	28	–	31
Jenkins 1997 ²³	131	4	85	25	–	33
Rees 1997 ²⁴	150	1	94	37	–	–
Jamison 1997 ²⁵	280	4	84	27	20	33
Fong 1999 ¹¹	1001	3	89	37	22	42
Bramhall 2003 ²⁶	212	2,8	86	28	–	16
Laurent 2003 ²⁷	311	3	–	36	–	29
Popescu 2006 ²⁸	171	4,7	79	32	–	28,5

*Estudio multi-céntrico.

una resección conjunta con el tumor primario. En los centros que cuentan con un equipo quirúrgico entrenado, esta posibilidad va a depender fundamentalmente de la resecabilidad de las metástasis y de la capacidad fisiológica del enfermo para soportar una cirugía prolongada y de riesgo. Si no existieran estas condiciones o la localización de alguna de las lesiones primarias sea de difícil resección, como se puede observar en tumores multicéntricos o del recto inferior, se deberá reseccionar el tumor primario con radicalidad e intención curativa y operar las metástasis en un segundo tiempo. La resección en dos tiempos no cambia el pronóstico, que sí se altera con una resección incompleta asociada a complicaciones postoperatorias^{11,15}.

En los enfermos con metástasis metacrónicas, es muy importante descartar la presencia de enfermedad en otros sitios del organismo con el fin de no realizar tratamientos extensos sin fines potencialmente curativos. Para esto, se ha comunicado la utilidad del uso del PET scan³¹. Sin embargo, la interpretación de los resultados debe ser realizada con prudencia, porque la sensibilidad puede disminuir en tumores pequeños, como consecuencia del metabolismo hepático o luego de tratamientos con quimioterapia^{16,31}. En esta serie no se utilizó porque es un examen de aparición reciente y de alto costo.

La recidiva hepática, debe ser analizada de la misma forma que en los enfermos que presentan metástasis por primera vez, con el fin de evaluar la posibilidad de una re-resección^{16,32,33}. En esta serie, a dos enfermos con recidiva hepática se le

realizó una re-resección de su tumor y actualmente se encuentran sin enfermedad. Los enfermos sometidos a una re-resección de las metástasis hepáticas tienen una supervivencia comparable a la de aquellos enfermos resecados por primera vez, con similar morbilidad y mortalidad postoperatoria^{16,32,33}.

Se puede concluir de esta serie retrospectiva, que el tratamiento de las MH de un CaCR ha variado en forma importante en el tiempo y que actualmente los mejores resultados alejados se obtienen con una cirugía resectiva con carácter curativa. Asimismo, en nuestro país es posible con un trabajo protocolizado, formación quirúrgica específica y el desarrollo de nuevas técnicas quirúrgicas, obtener resultados comparables a centros de alto volumen de pacientes, sin mortalidad y baja morbilidad postoperatoria.

REFERENCIAS

- Hawk E, Limburg P, Viner J. Epidemiology and prevention of colorectal cancer. *Surg Clin North Am* 2002; 82: 905-941.
- Donoso A, Villarroel L, Pinedo G. Aumento de la mortalidad por cáncer de colon en Chile, 1990-2003. *Rev Med Chile* 2006; 134: 152-158.
- Penna C, Nordlinger B. Colorectal metastasis (liver and lung). *Surg Clin N Am* 2002; 82: 1075-1090.
- Penna C. Prise en charge des patients ayant un cancer du foie: Les métastases hépatiques des cancers colo-rectaux. *Bull Cancer* 2003; 90: 79-83.
- Bengmark S, Hafstrom L. The natural history of primary and secondary malignant tumors of the liver.

- The prognostic for patients with hepatic metastases from colonic and rectal carcinoma by laparotomy. *Cancer* 1969; 23: 198-202.
6. Bengtsson G, Carlsson G, Hafstrom L, Jonson P. Natural history of patients with untreated liver metastases from colorectal cancer. *Am J Surg* 1981; 141: 586-589.
 7. Stangl R, Altendorf-Hofmann A, Charnley R, Scheele J. Factors influencing the natural history of colorectal liver metastases. *Lancet* 1994; 343: 1405-1410.
 8. Fong Y. Surgical therapy of hepatic colorectal metastasis. *CA Cancer J Clin* 1999; 49: 231-255.
 9. Burmeister R, García C, Bannura G, Villamán J, Benavides C, Lee K. Resección de metástasis hepáticas por cáncer colorrectal. *Rev Chil Cir* 2001; 53: 563-568.
 10. Blungart L, Fong Y. Surgical options in the treatment of hepatic metastasis from colorectal cancer. *Curr Probl Surg* 1995; 5: 333-428.
 11. Fong Y, Fortner J, Sun R, Brennan M, Blumgart L. Clinical score for predicting recurrence after hepatic resection for metastatic colorectal cancer. Analysis of 1001 consecutive cases. *Ann Surg* 1999; 230: 309-321.
 12. Cunningham D, Pyrhonen S, James R. Randomised trial of irinotecan plus supportive care versus supportive care alone after fluorouracil failure for patients with metastatic colorectal cancer. *Lancet* 1998; 352: 1423-1418.
 13. Jarnagin W, Gonen M, Fong Y, DeMatteo R, Ben-Porat L, Little S *et al.* Improvement in perioperative outcome after hepatic resection. Analysis of 1803 consecutive cases over the past decade. *Ann Surg* 2002; 236: 397-407.
 14. Melendez J, Ferri E, Zwillman M, Fisher M, DeMatteo R, Leung D *et al.* Extended hepatic resection: A 6 year retrospective study of risk factors for perioperative mortality. *J Am Coll Surg* 2001; 192: 47-53.
 15. Adam R, Delvart V, Pascal G, Valeanu A, Castaing D, Azoulay D *et al.* Rescue surgery for unresectable colorectal liver metastases downstaged by chemotherapy: A model to predict long-term survival. *Ann Surg* 2004; 240: 644-658.
 16. Petrowsky H, Gonen M, Jarnagin W, Lorenz M, DeMatteo R, Heinrich S *et al.* Second liver resections are safe and effective treatment for recurrent hepatic metastases from colorectal cancer. A bi institutional analysis. *Ann Surg* 2002; 235: 863-871.
 17. Schlag P, Hohenberger P, Herfarth C. Resection of liver metastases in colorectal cancer-competitive analysis of treatment results in synchronous versus metachronous metastases. *Eur J Surg Oncol* 1990; 16: 360-365.
 18. Doci R, Gennari L, Bignami P, Montalto F, Morabito A, Bozzetti F. One hundred patients with hepatic metastases from colorectal cancer treated by resection: analysis of prognostic determinants. *Br J Surg* 1991; 78: 797-801.
 19. Gayowski T, Iwatsuki S, Madariaga J, Selby R, Todo S, Irish W *et al.* Experience in hepatic resection for metastatic colorectal cancer: analysis of clinical and pathologic risk factors. *Surgery* 1994; 116: 703-710.
 20. Scheele J, Stang R, Altendorf-Hofmann A, Paul M. Resection of colorectal liver metastases. *World J Surg* 1995; 19: 59-71.
 21. Fong Y, Blumgart L, Fortner J, Brennan M. Pancreatic or liver resection for malignancy is safe and effective for the elderly. *Ann Surg* 1995; 222: 426-437.
 22. Nordlinger B, Guiguet M, Vaillant JC, Balladur P, Boudjema K, Bachellier P *et al.* Surgical resection of colorectal carcinoma metastases to the liver. A prognostic scoring system to improve case selection, based on 1568 patients. *Association Francaise de Chirurgie. Cancer* 1996; 77: 1254-1262.
 23. Jenkins L, Millikan K, Bines S, Staren E, Doolas A. Hepatic resection for metastatic colorectal cancer. *Am Surg* 1997; 63: 605-610.
 24. Rees M, Plant G, Bygrave S. Late results justify resection for multiple hepatic metastases from colorectal cancer. *Br J Surg* 1997; 84: 1136-1140.
 25. Jamison R, Donohue J, Nagorney D, Rosen C, Harmsen W, Ilstrup D. Hepatic resection for metastatic colorectal cancer results in cure for some patients. *Arch Surg* 1997; 132: 505-510.
 26. Bramhall S, Gur U, Coldham C, Gunson B, Mayer A, McMaster P *et al.* Liver resection for colorectal metastases. *Ann R Coll Surg Engl* 2003; 85: 334-339.
 27. Laurent C, Sa Cunha A, Couderc P, Rullier E, Saric J. Influence of postoperative morbidity on long-term survival following liver resection for colorectal metastases. *Br J Surg* 2003; 90: 1131-1136.
 28. Popescu I, Ionescu M, Alexandrescu S, Ciurea S, Hrehoret D, Sarbu-Boeti P *et al.* Surgical treatment of liver metastases from colorectal cancer. *Chirurgia (Bucur)* 2006; 101: 13-24.
 29. Saltz L, Cox J, Blanke C, Rosen L, Fehrenbacher L, Moore M *et al.* Irinotecan plus fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. Irinotecan Study Group. *N Engl J Med* 2000; 343: 905-914.
 30. Rothenberg M, Oza A, Bigelow R, Berlin J, Marshall J, Ramanathan R *et al.* Superiority of oxaliplatin and fluorouracil-leucovorin compared with either therapy alone in patients with progressive colorectal cancer after irinotecan and fluorouracil-leucovorin: interim results of a phase III trial. *J Clin Oncol* 2003; 21: 2059-2069.
 31. Joyce D, Wahl R, Patel P, Schulick R, Gearhart S, Choti M. Preoperative positron emission tomography to evaluate potentially resectable hepatic colorectal metastases. *Arch Surg* 2006; 141: 1220-1226.
 32. Adam R, Pascal G, Azoulay D, Tanaka K, Castaing D, Bismuth H. Liver resection for colorectal metastases: the third hepatectomy. *Ann Surg* 2003; 238: 871-883.
 33. Adam R, Bismuth H, Castaing D, Waechter F, Navarro F, Abascal A *et al.* Repeat hepatectomy for colorectal liver metastases. *Ann Surg* 1997; 225: 51-60.