

Factores asociados a supervivencia en la resección hepática por metástasis de cáncer de colon y recto. Experiencia en el Instituto de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”

Rodríguez-Zentner HA, Tapia-Cid de León H, Alonso M, Castañeda-Argáiz R, Vergara-Fernández O, Chan-Núñez C, González-Contreras QH, Mercado MÁ.

Departamento de Cirugía. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”, México D.F.

Correspondencia: Dr. Miguel Ángel Mercado. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”. Vasco de Quiroga #15, Col. Sección 16, Del. Tlalpan, C.P. 14430. México, D.F. *Correo electrónico:* mamercado@quetzal.innsz.mx

Fecha recibido: 05 junio 2008 • Fecha aprobado: 03 febrero 2009

Resumen

Antecedentes: El hígado es el órgano en el que frecuentemente se alojan las metástasis de los tumores primarios. El conocimiento de la etiología y de las formas de presentación de la enfermedad metastásica es clave para la decisión sobre las diferentes opciones de tratamiento.

Objetivo: Describir el manejo quirúrgico de las metástasis hepáticas por cáncer colorrectal y los factores que intervienen en la supervivencia de los pacientes.

Pacientes y métodos: Se revisaron 43 expedientes de pacientes con diagnóstico de metástasis hepáticas por cáncer de colon o recto, a los que se les realizó cirugía hepática, atendidos entre enero de 1990 y diciembre del 2007. Se analizaron variables demográficas y perioperatorias, asociadas con la supervivencia de los pacientes. Se registró el curso posoperatorio y el tipo de complicaciones, así como las causas directas de mortalidad.

Resultados: Se realizaron en su mayoría metastasectomías ($n = 25$), seguida de hepatectomía derecha ($n = 9$) y hepatectomía izquierda ($n = 9$). La mortalidad quirúrgica fue de 4.6% ($n = 2$). La supervivencia a uno, tres y cinco años fue de 45% (18 pacientes), 42.5% (18 pacientes) y 12.5% (5 pacientes), respectivamente. La presencia de una

Abstract

Background: The liver is the organ in which often metastasize primary tumors. Knowledge of the etiology and forms of presentation of metastatic disease is key to deciding on the different treatment options.

Objective: Describe the surgical management of liver metastases in colorectal cancer and factors that affect the survival of patients.

Patients and methods: We reviewed 43 cases of patients with metastatic liver cancer of the colon or rectum, who underwent liver surgery, attended January 1990 to December 2007. We analyzed demographic variables and perioperative associated with the survival of patients. There was the course and type of postoperative complications as well as the direct causes of mortality.

Results: Were conducted mostly metastasectomies ($n = 25$), followed by right hepatectomy ($n = 9$), and left hepatectomy ($n = 9$). Surgical mortality was 4.6% ($n = 2$). The survival rate at 1, 3 and 5 year were 45% (18 patients), 42.5% (18 patients) and 12.5% (5 patients), respectively. The presence of a single metastatic lesion ($p = 0.006$), size of the lesion larger than 5 cm ($p = 0.003$), positive lymph nodes ($p = 0.002$), synchronous tumor ($p = 0.04$), presence of extra hepatic disease ($p = 0.01$), positive

sola lesión metastásica ($p = 0.006$), el tamaño de la lesión mayor de 5 cm ($p = 0.003$), ganglios linfáticos positivos ($p = 0.02$), tumor sincrónico ($p = 0.04$), la presencia de enfermedad extrahepática ($p = 0.01$), margen positivo ($p = 0.001$) y sangrado >2000 mL se asociaron significativamente a una menor supervivencia.

Conclusión: En el tratamiento quirúrgico de las metástasis hepáticas de cáncer colorrectal la presencia de más de una lesión, mayor de 5 cm, con presencia de tumor sincrónico, ganglios y márgenes positivos, enfermedad extrahepática, así como el sangrado transoperatorio > 2000 mL son factores asociados a una menor supervivencia en estos pacientes.

Palabras clave: cáncer de colon, cáncer de recto, metástasis hepáticas, hepatectomía, supervivencia.

margin ($p = 0.001$) and blood loss >2000 mL were significantly associated with a lower survival rate.

Conclusion: *After hepatic resection for metastatic colorectal cancer the presence of more than one tumor, > 5 cm, with presence of synchronous tumor, nodes and positive margins, extra hepatic disease, as well blood loss > 2000 mL are factors associated with a worse survival.*

Key words: *cancer of the colon, rectum cancer, liver metastases, hepatectomy, survival.*

Introducción

El hígado es uno de los órganos donde frecuentemente se alojan las metástasis de los tumores primarios cuyo origen se sitúa por orden de frecuencia en colon, páncreas, mama, ovario, recto y estómago. En términos absolutos son los tumores malignos más frecuentes del hígado y sólo 10% de los pacientes con metástasis hepáticas tienen la posibilidad de ser sometidos a una resección con intención curativa. El conocimiento de la etiología y de las formas de presentación de la enfermedad metastásica hepática es clave para la decisión sobre las diferentes opciones de tratamiento.

Las metástasis se clasifican según su origen, frecuencia e indicaciones de resección. Clásicamente se dividen en colorrectales (CR), no colorrectales neuroendocrinas (NCRNE) y no colorrectales no neuroendocrinas (NCRNNE). La resección con criterios oncológicos de las CR logra una supervivencia de 25-45% a 5 años y de 20-30% a 10 años. En las metástasis NCRNE los resultados son inferiores, pero la resección hepática paliativa está justificada en los tumores funcionales. En las metástasis NCRNNE, la resección es controversial con indicaciones muy específicas.¹

La evaluación para la resección hepática debe ser completa e incluir una tomografía helicoidal que permita descartar la presencia de enfermedad

extrahepática, conocer el número, tamaño y localización de las metástasis y plantear el tratamiento más adecuado.² El objetivo de la cirugía es eliminar todas las lesiones con un margen libre de tumor sin poner en peligro la vida del paciente, por lo que se deben definir los criterios de irreseccabilidad.^{2,3}

Se han determinado muchos factores que se asocian a la sobrevida luego de la resección de metástasis hepáticas. Por ejemplo, los factores de Fong y Blumgart del MSKCC de Nueva York combinan el número de metástasis, la presentación sincrónica, el intervalo libre de enfermedad, el tamaño de la lesión, los niveles de antígeno carcinoembrionario (ACE) y afección de nódulos linfáticos en el tumor primario para predecir sobrevida.⁴ Se sabe también que es necesario dejar suficiente parénquima hepático funcional⁵ y que las metástasis mayores de 5 cm se asocian con un peor pronóstico.⁶ La enfermedad extrahepática es un factor desfavorable, pero si se logra realizar una resección completa se puede aumentar la supervivencia. La técnica quirúrgica es importante, pues se ha demostrado que las resecciones no anatómicas tienen un mayor número de márgenes positivos que las anatómicas (15% vs. 4%, respectivamente).⁷ Las pérdidas hemáticas se relacionan directamente con la morbilidad y

Tabla 1.
Características demográficas, clínicas y quirúrgicas ($n = 43$)

Características	Resultado
Edad al diagnóstico (media en años $\pm$ una desviación estándar)	59 $\pm$ 15.6
Género masculino [n (%)]	24 (55.8)
Antígeno carcinoembrionario [media en mcg/L (rango)]	6.53 (0.7-17.11)
Hepatectomía derecha [n (%)]	9 (20.9)
Hepatectomía izquierda [n (%)]	9 (20.9)
Metastasectomía [n (%)]	25 (58.1)
Sangrado transoperatorio > 2000 mL [n (%)]	33 (76.7)
Tiempo quirúrgico (media en minutos $\pm$ una desviación estándar)	180 $\pm$ 38.8
Estancia hospitalaria (media días $\pm$ una desviación estándar)	12 $\pm$ 3.7

mortalidad posoperatorias. La resección simultánea del tumor primario y las metástasis se recomienda sólo en casos seleccionados.⁷⁻¹⁰ La hepatectomía en dos tiempos se sugiere en lesiones múltiples bilobares para evitar la insuficiencia hepática, con lo que se logra una supervivencia de 35% a 5 años.¹¹

Habiendo tantos factores qué considerar en el tratamiento quirúrgico de las metástasis hepáticas, el objetivo del presente estudio es analizar las variables que se asocian a supervivencia de los pacientes que fueron sometidos a hepatectomías por metástasis hepáticas del cáncer de colon y recto en nuestra institución.

Materiales y métodos

Se realizó un estudio descriptivo, observacional, retrospectivo de corte transversal, en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán". Se revisaron los expedientes de todos los pacientes con diagnóstico de metástasis hepáticas por cáncer de colon o recto, sometidos a cirugía hepática, que fueron atendidos de enero de 1990 a diciembre del 2007 sin importar edad o género. Se excluyeron a los pacientes sometidos a resección quirúrgica de metástasis hepáticas de tumores primarios que no fueron de colon o recto, aquellos con cáncer de colon o recto sin metástasis hepáticas, con expedientes incompletos, seguimiento inadecuado o variables no consignadas. Se analizaron los siguientes datos: género, edad, tiempo quirúrgico, sangrado transoperatorio, estancia hospitalaria, tipo de cirugía, tumor primario, número de metástasis, tamaño de la lesión, afección a ganglios, enfermedad extrahepática y sincronía del tumor. Se registró el curso posoperatorio y el tipo de complicaciones, así como las causas directas de mortalidad.

El análisis se realizó con el software estadístico SPSS versión 16 y EpiInfo 3.4.1. Los datos descriptivos fueron expresados mediante porcentajes, promedios y rangos. Para el análisis estadístico se utilizaron las pruebas de X^2 y exacta de Fisher. Todo valor de P mayor de 0.05 se consideró no significativo ($p = \text{NS}$).

Resultados

Se revisaron 350 expedientes de pacientes a los cuales se les había realizado hepatectomías durante el periodo de estudio. Cuarenta y seis pacientes fueron sometidos a resección hepática por enfermedad metastásica de cáncer primario colorrectal, de los cuales se excluyeron tres: dos por expedientes incompletos y uno por no tener consignadas las variables de interés.

Se incluyeron en el análisis final 43 pacientes, 24 (55.8%) hombres y 19 (44.2%) mujeres, con edad promedio de 59 años (rango de 26-87 años). El tumor primario más frecuente fue el adenocarcinoma de colon en 30 casos (69.8%) seguido del cáncer de recto en 13 casos (30.2%). De acuerdo con el número de lesiones metastásicas en hígado se dividieron en grupos: 25 pacientes presentaron una lesión metastásica (58.1%) y 18 (41.9%) presentaron más de una lesión metastásica. El tamaño de la lesión metastásica fue menor de 5 cm en 19 pacientes (44.2%) y mayor de 5 cm en 24 casos (55.8%). La distribución de las metástasis fue unilobar en 23 pacientes (53.5%) y bilobar en 20 (46.5%) casos.

Los procedimientos quirúrgicos realizados fueron metastasectomías en 25 enfermos (58.1%), seguida por hepatectomía derecha en 9 (20.9%) y hepatectomía izquierda en 9 (20.9%) (Tabla 1). La

Tabla 2.
Supervivencia en relación con las características investigadas *n* (%)

Característica	1 año <i>n</i> (%)	3 años <i>n</i> (%)	5 años <i>n</i> (%)	Valor de <i>p</i>
Tumor primario en colon	14 (46.6)	13 (43.3)	3 (10)	0.86
Tumor primario en recto	5 (38.4)	6 (46.1)	2 (15.3)	
Más de una metástasis	15 (60)	10 (40)	0 (0)	0.006
Sólo una metástasis	4 (22.2)	9 (50)	5 (27.7)	
Distribución unilobar	12 (53.1)	9 (39.1)	2 (8.6)	0.39
Distribución bilobar	15 (75)	2 (10)	3 (15)	
Tamaño menor de 5 cm	4 (21.1)	10 (52.6)	5 (26.3)	0.003
Tamaño mayor de 5 cm	16 (66.6)	8 (33.3)	0 (0)	
Ganglios positivos	15 (60)	10 (40)	0 (0)	0.002
Ganglios negativos	3 (16.6)	9 (50)	6 (33.3)	
Con enfermedad extrahepática	13 (59)	9 (41)	0 (0)	0.01
Sin enfermedad extrahepática	5 (23.8)	10 (47.6)	6 (28.5)	
Sangrado transoperatorio > 2000 mL	4 (40)	6 (60)	0 (0)	0.04
Sangrado transoperatorio < 2000 mL	15 (45.5)	13 (39.4)	5 (15.1)	
Recibieron transfusión	4 (30.7)	7 (53.8)	2 (15.3)	0.42
No recibieron transfusión	15 (50)	11 (36.7)	4 (13.3)	
Con tumor sincrónico	5 (55.6)	4 (44.4)	0 (0)	0.04
Sin tumor sincrónico	14 (41.1)	14 (41.1)	6 (17.6)	
Margen positivo	15 (88.3)	2 (11.7)	0 (0)	0.001
Margen negativo	9 (34.6)	10 (38.4)	7 (26.9)	

mediana del tiempo quirúrgico en los tres diferentes tipos de cirugías fue de 180 minutos (rango 95-300 min). Durante el procedimiento quirúrgico se cuantificó un sangrado mayor a 2000 mL en 10 pacientes (23.3%) y menor de 2000 mL en 33 (76.7%) de los casos. Sólo 13 pacientes (30.2%) necesitaron transfusión de paquetes globulares. Los márgenes quirúrgicos se encontraron negativos en 26 de los casos (60.5%) y positivos en 17 (39.5%). La afectación a los ganglios linfáticos regionales fue positiva en 25 de los pacientes (65.1%). Del grupo total, 22 pacientes (51.2%) tuvieron enfermedad extrahepática y 9 (20.9 %) presentaron tumores sincrónicos.

En relación con las complicaciones posquirúrgicas, 4 enfermos presentaron neumonía (9.3%), 6 sangrado posquirúrgico (14%), 2 desarrollaron sepsis (4.6%) y 31 (72%) no presentaron complicaciones. La mediana del tiempo de estancia hospitalaria fue de 12 días (rango 3-20). Dos pacientes murieron luego de la cirugía (4.6%): un paciente por hemorragia y otro sepsis abdominal. La supervivencia luego de un año fue de 45% (18 pacientes), luego de 3 años fue de 42.5% (18 pacientes) y luego de 5 años de 12.5% (5 pacientes).

La asociación de algunas variables y la supervivencia de los pacientes se muestran en la **Tabla 2**. Se encontró que 5 pacientes con una sola lesión metastásica tuvieron una supervivencia a 5 años, mientras que de aquellos con más de una lesión metastásica ninguno alcanzó tal supervivencia (29.4% *vs.* 0%, *p* = 0.006). En cuanto al tamaño de la lesión se encontró que 5 pacientes con lesiones menores de 5 cm alcanzaron una supervivencia a 5 años en comparación con ningún paciente con lesión mayor de 5 cm (26.3% *vs.* 0%, *p* = 0.003). Se analizó también la relación entre la supervivencia y la afectación a ganglios linfáticos, encontrando que 6 de los 18 pacientes con ganglios negativos, alcanzaron una supervivencia a 5 años en comparación con ninguno de los 25 enfermos con ganglios linfáticos positivos (33% *vs.* 0%, *p* = 0.002). De los 21 pacientes sin enfermedad extrahepática 6 tuvieron supervivencia a los 5 años, pero ninguno de los 22 pacientes con enfermedad extrahepática sobrevivió a los 5 años (21% *vs.* 0%, *p* = 0.01). De los 10 pacientes que presentaron un sangrado > 2000 mL ninguno sobrevivió a los 5 años, en cambio 5 de los 33 que tuvieron un sangrado < a 2000 mL

sobrevivieron a los 5 años (15% vs. 0%, $p = 0.04$). De los 26 pacientes con bordes negativos, 7 sobrevivieron a 5 años en comparación con ninguno de los pacientes con bordes positivos (26.9 vs. 0%, $p = 0.001$). De los 34 pacientes que presentaron tumor sincrónico, 6 sobrevivieron a los 5 años en comparación con ninguno de los que tuvieron tumor sincrónico (17% vs. 0%, $p = 0.04$).

Discusión

El cáncer de colon y recto es una patología muy frecuente y es causa de 55,000 muertes cada año en Estados Unidos. La mitad de los pacientes con cáncer de colon y recto desarrollan metástasis hepáticas en el transcurso de su enfermedad, ya que el hígado es el órgano que más sangre venosa recibe. En caso de no recibir tratamiento, la mediana de supervivencia de los pacientes es de 6 a 12 meses.¹⁰ Con los avances en la terapia adyuvante se ha logrado incrementar la supervivencia hasta 24 meses, pero la supervivencia a 5 años es poco común.¹²⁻¹⁵ En contraste, cuando se puede ofrecer el tratamiento quirúrgico, la supervivencia y el potencial de cura de estos pacientes se incrementa, convirtiendo a la resección quirúrgica en el único tratamiento curativo para esta enfermedad.¹⁶⁻¹⁸ Nuestros resultados apoyan estos datos pues 42% de los pacientes operados sobrevivieron 36 meses y 12.5% a 5 años.

Las hepatectomías son consideradas cirugías de alta complejidad. En la década de los ochenta, la mortalidad intraoperatoria de las hepatectomías era del 20% y disminuyó paulatinamente hasta ser de 1-6% en la actualidad, lo que se considera aceptable para este tipo de procedimientos,¹⁹⁻²³ ya que nuestro hospital es un centro de referencia nacional en el que la cirugía hepática se realiza por cirujanos entrenados, la mortalidad operatoria informada en nuestro estudio fue de 4.6%, la cual es comparable con otros centros de experiencia.

Además de la técnica quirúrgica, es necesario analizar otros factores que se asocian a la supervivencia como las características de los pacientes, hallazgos operatorios y la presentación de la metástasis.¹² El número de metástasis demostró tener impacto en la supervivencia, pues ninguno de los pacientes con más de una metástasis logró sobrevivir tras 5 años de seguimiento. Este factor ha sido analizado en múltiples estudios.²⁴ En opinión de algunos expertos la distribución uni o bilobar de las metástasis es de

gran importancia en la planificación de la cirugía, sobre todo para el cálculo volumétrico del hígado residual,¹⁰ aunque nuestros resultados no demostraron que afectara la supervivencia de los pacientes que estudiamos. Por el contrario, el tamaño de la lesión sí fue un factor importante en la supervivencia, pues aquellos con metástasis > de 5 cm no sobrevivieron luego de 5 años. Es bien sabido que los bordes positivos por malignidad se asocian a mal pronóstico,¹² lo que concuerda con nuestros resultados porque encontramos que los pacientes con margen negativo tuvieron una supervivencia del 27% a 5 años, en cambio de los que tuvieron margen negativo la mayoría no sobrevivió más de 12 meses. Como en la mayoría de los cánceres, la afección de los ganglios linfáticos es importante al momento de evaluar el pronóstico de la enfermedad, e incluso, para algunos autores, es una contraindicación para realizar una resección.^{25,26} Otros en cambio sí han informado beneficio de la cirugía con una supervivencia a 3 años de 38%.²⁷ Nosotros encontramos que la presencia de ganglios linfáticos positivos fue un factor asociado a mal pronóstico, puesto que ninguno de nuestros pacientes sobrevivió a 5 años a diferencia de los pacientes con ganglios negativos cuya supervivencia a 5 años fue de 33%. La presencia de enfermedad extrahepática fue también un factor asociado a una peor supervivencia y en su manejo no hay aún una conducta quirúrgica bien definida. Se ha encontrado cierto beneficio en la resección de implantes peritoneales, pero los mejores resultados se obtienen en pacientes con recurrencia local del tumor a los que se les realiza resección con márgenes libres de tumor.²⁸ La resección de las metástasis hepáticas implica una hemorragia promedio de 700 a 1200 mL en casos electivos, aunque puede ser mayor.²⁹ Nosotros encontramos que los pacientes con un sangrado > de 2000 mL tuvieron una menor supervivencia a 5 años, lo que probablemente refleje la resección más extensa por un mayor número o mayor tamaño de las metástasis. En nuestro estudio no encontramos que la aplicación de transfusiones se asociara a una peor supervivencia. Se ha informado que la ausencia de tumor sincrónico se asocia a mayor supervivencia en comparación con quienes lo tienen (25-58% vs. 0-2%, respectivamente). Nosotros encontramos que ninguno de aquellos con tumor sincrónico logró sobrevivir 5 años, mientras que quienes no lo presentaron tuvieron una supervivencia de 16% a 5

años. El valor del ACE aumentado también se asocia a un peor pronóstico,³⁰ pero en nuestro estudio no fue evaluable debido a que la mayoría de los pacientes tenía niveles muy bajos de ACE, para lo cual no tenemos una explicación y será motivo de estudios posteriores.

El presente es un estudio que muestra claramente la presencia de factores que afectan la supervivencia de los pacientes operados por metástasis hepáticas colorrectales, pero que no tiene deficiencias metodológicas inherentes a su diseño. Es un estudio retrospectivo en el que algunas variables como la hemorragia transoperatoria se realizó de manera subjetiva y en el que no se hizo un seguimiento uniforme y protocolizado de todos los pacientes. El tamaño de la muestra es pequeño, lo que hace que el valor calculado de la razón de momios no sea confiable y tampoco se realizó un análisis multivariado de los factores de riesgo. Es necesario llevar a cabo estudios prospectivos donde se evalúen cada uno de estos factores y además se puedan incluir marcadores genéticos, que son el futuro en el diagnóstico, tratamiento y pronóstico de los pacientes con cáncer.

En conclusión, en el tratamiento quirúrgico de las metástasis hepáticas de cáncer colorrectal la presencia de más de una lesión mayor de 5 cm, con presencia de tumor sincrónico, ganglios y márgenes positivos, enfermedad extrahepática, así como el sangrado transoperatorio > 2000 mL son factores asociados a una menor supervivencia en estos pacientes. Consideramos que esta cirugía debe ser realizada en centros de referencia con un equipo debidamente entrenado.

Bibliografía

- Casanova D, Figueras J. Guías Clínicas de la Asociación Española de Cirujanos. En: Casanova D, Figueras J, Pardo F, editores *Cirugía Hepática*. Madrid: Arán Ediciones, 2004:163-178.
- Timothy M. Surgical therapy for colorectal metastases to the liver. *J Gastrointest Surg* 2007;11:1057-1077.
- De Oliveira ML, Pawlik TM, Gleisner AL et al. Echogenic appearance of colorectal liver metastases on intraoperative ultrasonography is associated with survival after hepatic resection. *J Gastrointest Surg* 2007;11:970-976.
- Thaler K, Kanneganti S. The evolving role of staging laparoscopy in the treatment of colorectal hepatic metastasis. *Arch Surg* 2005;140:727-734.
- Peterson S, Garden J. Hepatobiliary and pancreatic surgery. Garden J, Peterson S, editors. 3rd ed. Netherlands: Elsevier Saunders, 2005:97-130.
- Adam R, Lucidi V, Bismuth H. Metástasis hepáticas de cáncer colorrectal: métodos para mejorar la resecabilidad. *Clin Quir North Am* 2004;2:621-32.
- Bentrem D, DeMatteo R, Blumgart L. Surgical therapy for metastatic disease to the liver *Annu Rev Med* 2005;56:139-56.
- Petrelli N, Graham H. Hepatic Resection: the last surgical frontier for colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:4475-77.
- Rowan P, Mithat G. Adjuvant chemotherapy improves survival after resection of hepatic colorectal metastases: Analysis of data from two continents. *J Am Coll Surg* 2007;204:753-61.
- Pawlik TM, Olino K, Gleisner AL et al. Preoperative chemotherapy for colorectal liver metastases: impact on hepatic histology and postoperative outcome. *J Gastrointest Surg* 2007;11:860-868.
- Jaeck D, Oussoultzoglou E. A two-stage hepatectomy procedure combined with portal vein embolization to achieve curative resection for initially unresectable multiple and bilobar colorectal liver metastases *Ann Surg* 2004;240:1037-1051.
- Yuman Fong. Clinical score for predicting recurrence after hepatic resection for metastatic colorectal cancer, analysis of 1001 consecutive cases. *Ann Surg* 1999;230:309-21.
- Goldberg RM, Sargent DJ, Morton RF, Fuchs CS, Ramanathan RK, Williamson SK et al. A randomized controlled trial of fluorouracil plus leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin combinations in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2004;22:23-30.
- Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, Cartwright T, Hainsworth J, Heim W et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004;350:2335-2342.
- Saltz LB, Meropol NJ, Loehrer PJ, Needle MN, Kopit J, Mayer RJ. Phase II trial of cetuximab in patients with refractory colorectal cancer that expresses the epidermal growth factor receptor. *J Clin Oncol* 2004;22:1201-1208.
- Abdalla EK, Vauthey JN, Ellis LM, Ellis V, Pollock R, Broglio KR et al. Recurrence and outcomes following hepatic resection, radiofrequency ablation, and combined resection/ablation for colorectal liver metastases. *Ann Surg* 2004;239:818-825.
- Choti MA, Sitzmann JV, Tiburi MF, Sumetchotimetha W, Rangsin R, Schullick RD et al. Trends in long-term survival following liver resection for hepatic colorectal metastases. *Ann Surg* 2002;235:759-766.
- Hughes KS, Rosenstein RB, Songhorabodi S, Adson MA, Ilstrup DM, Fortner JG et al. Resection of the liver for colorectal carcinoma metastases. A multi-institutional study of long-term survivors. *Dis Colon Rectum* 1988;31:1-4.
- Fortner JG, Kim DK, Maclean BJ, Barrett MK, Iwatsuki S, Turnbull AD et al. Major hepatic resection for neoplasia: personal experience in 108 patients. *Ann Surg* 1978;188:363-371.
- Belghiti J, Hiramatsu K, Benoist S, Massault P, Sauvanet A, Farges O. Seven hundred forty-seven hepatectomies in the 1990s: an update to evaluate the actual risk of liver resection. *J Am Coll Surg* 2000;191:38-46.
- Capussotti L, Polastri R. Operative risks of major hepatic resections. *Hepato-gastroenterology* 1998;45:184-190.
- Sitzmann JV, Greene PS. Perioperative predictors of morbidity following hepatic resection for neoplasm. A multivariate analysis of a single surgeon experience with 105 patients. *Ann Surg* 1994;219:13-17.
- Harmon JW, Tang DG, Gordon TA, Bowman HM, Choti MA, Kaufman HS et al. Hospital volume can serve as a surrogate for surgeon volume for achieving excellent outcomes in colorectal resection. *Ann Surg* 1999;230:404-411.
- Gayowski TJ, Iwatsuki S, Madariaga JR et al. Experience in hepatic resection for metastatic colorectal cancer: analysis of clinical and pathological risk factors. *Surgery* 1994;116:703-711.
- Weber JC, Nakano H, Bachellier P, Oussoultzoglou E, Inoue K, Shimura H et al. Is a proliferation index of cancer cells a reliable prognostic factor after hepatectomy in patients with colorectal liver metastases? *Am J Surg* 2001;182:81-88.
- Wanebo HJ, Chu QD, Vezeridis MP, Soderberg C. Patient selection for hepatic resection of colorectal metastases. *Arch Surg* 1996;131:322-329.
- Jaeck D, Nakano H, Bachellier P, Inoue K, Weber JC, Oussoultzoglou E et al. Significance of hepatic pedicle lymph node involvement in patients with colorectal liver metastases: a prospective study. *Ann Surg Oncol* 2002;9:430-438.
- Yolanda Y, Yang L, Fleshman JW, Strasberg SM. Detection and management of extrahepatic colorectal cancer in patients with resectable liver metastases. *J Gastrointest Surg* 2007;11:929-944.
- Tanaka K, Shimada H, Matsuo K et al. Regeneration after two-stage hepatectomy vs. repeat resection for colorectal metastasis recurrence. *J Gastrointest Surg* 2007;11:1154-1161.
- Garden OJ, Rees M, Poston GJ et al. Guidelines for resection of colorectal cancer liver metastases *Cut* 2006;55(Suppl 3):1-8.