

◆ MANUSCRITO ORIGINAL

Estudio de factores pronóstico en resecciones hepáticas por metástasis de carcinoma colorrectal - análisis de dos scores

Javier Lendoire, Gabriel Raffin, Fernando Duek, Pablo Barros Schelotto, Carlos Quarin, Verónica Garay, Luis Gil, Oscar Imventarza

Unidad de Trasplante y Cirugía Hepática, Hospital Dr Cosme Argerich, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.
Acta Gastroenterol Latinoam 2011;41:96-103

Resumen

Antecedentes. La resección es el tratamiento de elección para las metástasis hepáticas del cáncer colorrectal. **Objetivo.** Analizar retrospectivamente distintos factores pronósticos de supervivencia alejada en una serie consecutiva de resecciones hepáticas por metástasis de carcinoma colorrectal. **Población y método.** Es un estudio retrospectivo, longitudinal, descriptivo. Entre octubre de 1998 y noviembre de 2007, realizamos 89 resecciones hepáticas por metástasis colorrectales. Se analizaron en forma retrospectiva los datos de base de resecciones hepáticas evaluando: variables demográficas, dependientes del tumor primario y del procedimiento quirúrgico. Se realizó un análisis de supervivencia de acuerdo con el score de Fong y con el índice predictivo de Basingstoke. **Resultados.** La edad media de los pacientes fue 60,5 años y 67,4% eran hombres. El tumor primario se localizó en el colon en el 73% de los casos. En el 68,5% la metástasis fue metacrónica. El hemihgado derecho estaba comprometido en 46 casos (52%). Se realizaron 36 (40,2%) hepatectomías mayores, 55 menores (59,8%) y 14 procedimientos combinados (15,7%). De ellas, 77 (86,5%) fueron resecciones R0. La morbilidad fue del 32,6%, sin mortalidad perioperatoria. El seguimiento promedio fue de 32,5 meses (rango 1 a 158 meses) con una mediana de 25,5 meses. La supervivencia global media fue de 69,7 meses y la supervivencia libre de enfermedad media de 58,7 meses. El análisis multivariado halló significación estadística para la utilización de hemoderivados y margen de resección. Treinta y cuatro (45,9%) pacientes están vivos actualmente. El índice predictivo de Basingstoke

para variables postoperatorias mostró diferencias significativas no halladas con el score clínico de Fong sobre factores pronósticos. **Conclusiones.** La aplicación del índice predictivo de Basingstoke y el score de Fong junto a marcadores biológicos podrá determinar la estrategia terapéutica más adecuada en cada paciente.

Palabras claves. Metástasis hepáticas colorrectales, resecciones hepáticas de metástasis colorrectales, cirugía hepática de metástasis colorrectales.

Study of prognostic factors in the hepatectomy for metastases of colorectal carcinoma - analysis of two scores

Summary

Background. Resection is the treatment of choice for colorectal cancer liver metastases. **Objective.** This is a retrospective, longitudinal, retrospective analysis of different prognostic factors for survival in a consecutive series of liver resection for metastatic colorectal carcinoma. **Patients and methods.** Between October 1998 and November 2007, we performed 89 liver resections for colorectal metastases. A retrospective analysis from the liver resection database was performed and the variables analyzed were related to demography, primary tumor and surgical procedure. Survival analysis was performed according to the Fong and Basingstoke scores. **Results.** The mean age of patients was 60.5 years and 67.4% were men. The primary tumor was localized in the colon in 73% of cases. In 68.5% the metastases were metachronous. The right hemiliver was involved in 46 patients (52%). Major hepatectomy was performed in 36 (40.2%), minor in 55 (59.8%) and combined procedures in 14 (15.7%). Seventy-seven

Correspondencia: Gabriel Raffin
Alte Brown 240. Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Argentina.
Tel./Fax: 4362-9884
E-mail: garraff@gmail.com

(86.5%) R0 resections were achieved. Morbidity was 32.6%, with no perioperative mortality. Average follow-up was 32.5 months (range 1 to 158 months), with a median of 25.5 months. Median overall survival was 69.7 months and mean disease-free survival 58.7 months. Multivariate analysis found statistical significance for blood product requirement and margin of resection. Thirty-four patients are alive at the end of this study (45.9%). The Basingstoke predictive index for postoperative variables showed significant differences that were not demonstrated by the Fong clinical score on prognostic factors. **Conclusions.** The application of Basingstoke predictive index and Fong score with biomarkers may indicate the most appropriate therapeutic strategy in each patient with colorectal liver metastases.

Key words. Colorectal liver metastases, resection colorectal liver metastases, colorectal liver metastases surgery

La resección es el tratamiento de elección para las metástasis hepáticas del cáncer colorrectal.¹ En el 20% a 30% de los pacientes con metástasis potencialmente resecables, las tasas de supervivencia oscilan entre el 25% y el 45% a los 5 años y entre el 17% y el 25% a los 10 años, con una mortalidad operatoria cercana al 1%.² No obstante, es de destacar que las causas de recurrencia han sido un motivo constante de estudio y ya en 1986 Hugues y col realizaron un estudio multicéntrico con datos de 24 instituciones, concluyendo que la resección hepática controlaba efectivamente la metástasis hepática en un número importante de pacientes y que aquellos con márgenes positivos o patología bilobar tenían un mayor riesgo de recurrencia en el hígado.³

A posteriori, numerosos autores han examinado distintos factores pronósticos de recurrencia tumoral después de la resección hepática,^{1,2,4-11} los cuales pueden agruparse en factores relacionados con el paciente (edad, sexo), factores relacionados con el tumor primario (estadio de Dukes, grado de diferenciación, estado de los ganglios linfáticos, localización del tumor primario), factores relacionados con el hígado [metástasis única o múltiple, número de metástasis, tamaño de las metástasis, tiempo de aparición de la metástasis, intervalo de tiempo entre la resección del tumor primario y la aparición de la metástasis hepática, ubicación de las metástasis hepáticas, valores preoperatorios de antígeno carcinoembrionario (CEA), quimioterapia previa] y fac-

tores relacionados con la resección hepática (tipo de resección, pérdida de sangre, requerimiento de hemoderivados, utilización y duración del clampeo pedicular, hospitalización, complicaciones postoperatorias y márgenes de resección).¹² En el Relato Oficial del año 1993, de Santibáñez analizó los factores pronósticos en resecciones hepáticas por metástasis colorrectal, hallando que la supervivencia global presentaba relación con el estadio del tumor primario, el tamaño de la metástasis y el margen de resección, mientras que en la supervivencia libre de enfermedad también adquiriría relevancia la administración de quimioterapia preoperatoria.

Con el estudio de factores pronóstico se han elaborado numerosos scores a fin de poder agrupar y estratificar adecuadamente los pacientes y predecir la evolución alejada de los mismos, tales como los descritos por Fortner,⁵ Genari,¹¹ Cady,⁶ Gayowski,⁷ Nordlinger,⁸ Fong (1999),¹ Iwatsuki (1999),⁹ Schindl¹⁰ y Rees (2008).²

El objetivo del presente estudio es realizar un análisis retrospectivo de distintos factores pronósticos de supervivencia alejada en una serie consecutiva de resecciones hepáticas por metástasis de carcinoma colorrectal.

Pacientes y métodos

Entre octubre de 1998 y noviembre de 2007, se realizaron 357 resecciones hepáticas en la Unidad de Trasplante y Cirugía Hepática del Hospital Dr Cosme Argerich de Buenos Aires. En 89 casos se trataron de metástasis de origen colorrectal (24,9%), siendo ésta la población en estudio. Se seleccionaron para el tratamiento quirúrgico los enfermos con metástasis de origen colorrectal que presentaban enfermedad sincrónica o metacrónica (más de 3 meses). Todos los pacientes portadores de enfermedad colorrectal metastásica son discutidos en un ateneo multidisciplinario de la institución. Se indicó la cirugía en la totalidad de la población en estudio. Se excluyeron del presente estudio pacientes con un tratamiento ablativo simultáneo.

Se definió como resecciones con intento curativo R0 aquellas en las que los márgenes fueron negativos en el informe histopatológico. Si había compromiso microscópico del margen de sección, se las rotuló como R1, y si el compromiso era macroscópico, como R2. Para la clasificación de las distintas resecciones hepáticas se aplicó la terminología pro-

puesta por el Comité de la *International Hepato-Pancreto-Biliary Association* en Brisbane 2000.¹³ Se denominó "hepatectomía mayor" a la resección hepática de 3 o más segmentos hepáticos (Couinaud).

Se analizaron en forma retrospectiva los datos de las historias clínicas y se identificaron las siguientes variables: sexo; edad; presentación sincrónica o metacrónica; metástasis ganglionares; localización del tumor primario (colon, recto); intervalo libre de enfermedad mayor de 12 meses; niveles de CEA mayores de 200 ng/ml; número, localización y tamaño de las metástasis; extensión de la resección; márgenes de resección; enfermedad extrahepática; requerimiento de glóbulos rojos; días de internación; y morbilidad y mortalidad hospitalaria. Asimismo, se realizó un análisis de la supervivencia de acuerdo con el score clínico de Fong¹ y el índice predictivo de Basingstoke.² El *score* clínico de Fong, descrito en el año 1999, se fundamenta en el análisis de 5 variables (2 de ellas de determinación postoperatoria) y crea un score pronóstico acorde a las mismas. El índice predictivo de Basingstoke estudia 6 variables en el preoperatorio y 6 en el postoperatorio, incorporando el margen y la presencia de enfermedad extrahepática.

El seguimiento de los enfermos se basó en el examen clínico, hepatograma, CEA y tomografía computada cada 6 meses los dos primeros años y anualmente los años subsiguientes. Pudieron completar el seguimiento 80 de los 89 enfermos. Se excluyeron del análisis los pacientes con pérdida de seguimiento. El seguimiento promedio fue de 32,5 meses (rango 1 a 158 meses) con una mediana de 25,5 meses.

Las variables categóricas expresadas en porcentajes se compararon mediante una prueba de Chi cuadrado y las numéricas, expresadas como media y desvío estándar, mediante una prueba de t. El análisis de la supervivencia se realizó mediante el método de Kaplan-Meier. La prueba de *log-rank* fue utilizada para el análisis univariado de las curvas de supervivencia. El análisis multivariado se realizó utilizando la regresión de riesgos proporcionales de Cox para identificar los factores de riesgo independientes asociados con la supervivencia que habían sido estadísticamente significativos en el análisis univariado. Las diferencias se consideraron significativas con un valor de $P < 0,05$. El estudio estadístico fue realizado con el programa SPSS v15.

Resultados

La población en estudio presentó una edad media de 60,5 años (rango 34 a 84 años) y 60 eran hombres (67,4%). El tumor primario se localizó en el colon en 65 casos (73%) y en el recto en 24 (27%). En 61 casos (68,5%) la presentación de la metástasis fue metacrónica, con un intervalo libre de enfermedad mayor de 12 meses en 52,9% de los casos.

El hemihígado derecho estaba comprometido en 46 casos (52%), el izquierdo en 16 (18%) y ambos en 27 (30%). Se realizaron 36 (40,2%) hepatectomías mayores (1 triseccionectomía derecha, 25 hepatectomías derechas y 10 hepatectomías izquierdas) y 55 menores (59,8%) (32 metastasectomías y 21 segmentectomías). Hubo 14 resecciones combinadas (15,7%) (diferentes resecciones en ambos hemihígados) y 2 re-resecciones. En 77 procedimientos (86,5%) se realizó una resección R0, mientras que en 12 (13,5%) se observó compromiso microscópico del margen de resección R1. Debido a la presencia de enfermedad extrahepática resecable, en 12 casos se asoció un procedimiento a la resección: resección parcial de diafragma 4, resección de la glándula suprarrenal derecha 2, resección parcial de íleon 2, resección parcial de la vena cava inferior 1, resección parcial de la pared abdominal 1, resección parcial del pulmón 1 y resección de la cadena ganglionar del tronco celíaco 1. En estos casos se realizaron 7 (7,9%) resecciones sincrónicas.

El requerimiento transfusional medio fue de 1,14 unidades de glóbulos rojos (rango 0 a 6 unidades) y solo requirieron una transfusión 37 pacientes resecados (41,6%). La morbilidad afectó a 29 pacientes (32,6%), siendo en su mayoría (51,7%) complicaciones grado I de la clasificación de Dindo-Clavien¹⁴ (Tabla 1). La serie no presentó mortalidad perioperatoria. La estancia hospitalaria media fue de 5 días (rango 2 a 73 días). La supervivencia global media fue de 69,7 meses (rango 1,9 a 158,4 meses, mediana de 37,4 meses) y la supervivencia libre de enfermedad media fue de 58,7 meses (rango 36,7 a 80,8 meses). En la Figura 1 se

Tabla 1. Complicaciones según clasificación de Dindo - Clavien.¹⁴

Tipo de complicación	n	%
Grado I	15	51,7
Grado II	5	17,3
Grado IIIa	-	-
Grado IIIb	9	31
Grado IVa	-	-
Grado IVb	-	-

muestra la supervivencia anual a los 5 años.

El análisis comparativo de la supervivencia a los 5 años basado en distintos factores pronósticos (Tabla 2) mostró diferencias significativas en el tipo de resección (mayor Vs. menor) (Figura 2), en el margen de resección (R0 Vs R1) (Figura 3) y en el requerimiento de hemoderivados (Figura 4). En el análisis multivariado, la utilización de hemoderivados y el margen de resección fueron factores de riesgo independientes con significación estadística (Tabla 3).

La aplicación en el presente estudio del score clínico de Fong sobre factores pronósticos mostró diferencias no significativas (Tabla 4). La aplicación del índice predictivo de Basingstoke para variables postoperatorias mostró diferencias significativas que se detallan en las Tablas 5 y 6. No se han observado diferencias significativas en el análisis comparativo de las distintas variables entre metástasis de origen colónico y rectal. Actualmente la serie presenta 34 pacientes vivos y libres de enfermedad (45,9%).

Figura 1. Supervivencia global.

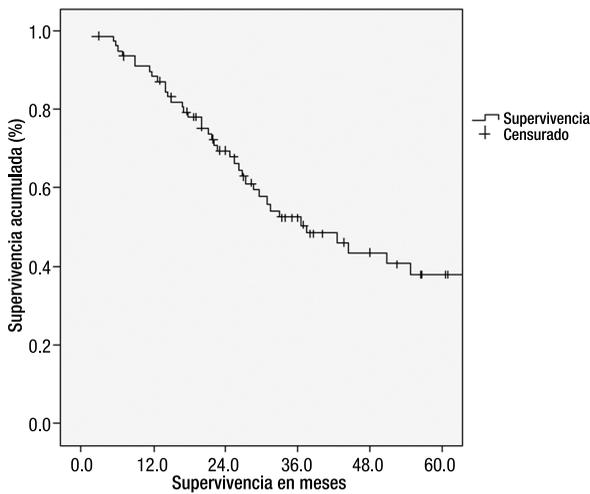


Figura 2. Supervivencia según el tipo de resección (mayor vs. menor).

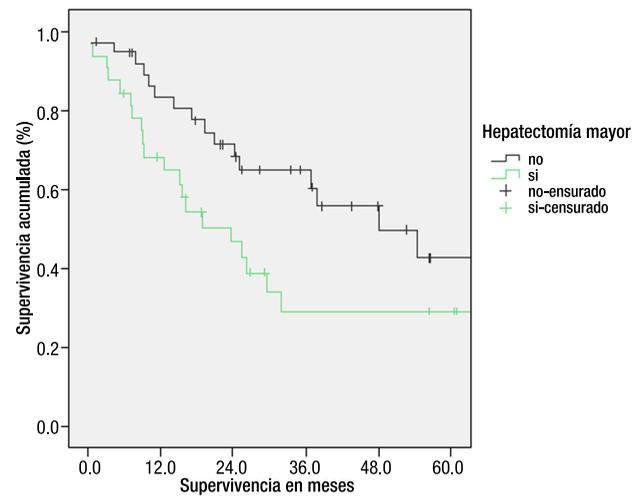
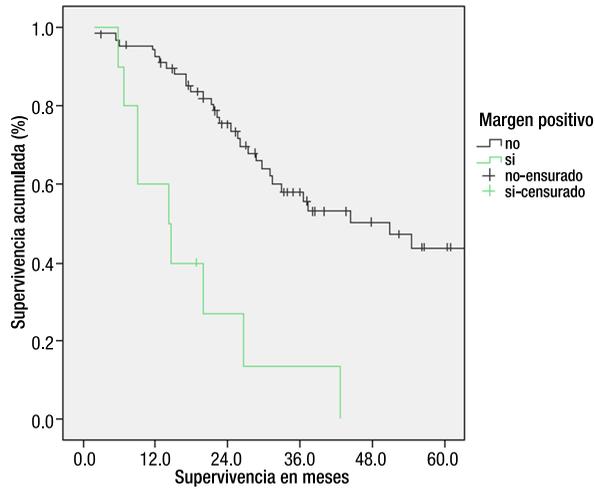
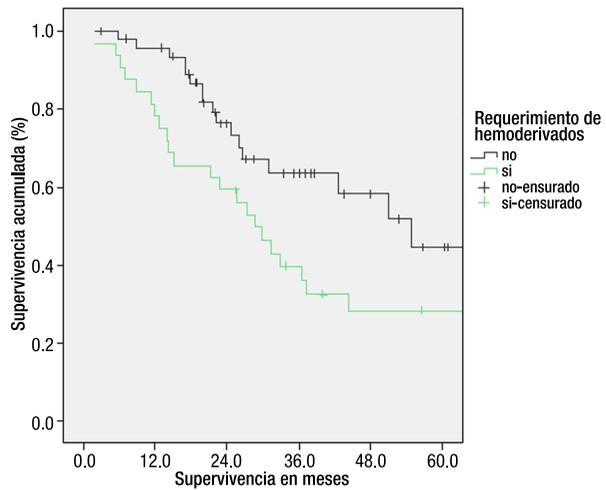


Tabla 2. Análisis univariado de los factores pronósticos.

Variable	Número de pacientes	Supervivencia a 5 años (%)	P	
Sexo	Masculino	52	29.9	0.35
	Femenino	28	58.6	
Edad	<70 años	67	37.4	0.56
	>70 años	13	30.8	
Tipo de metástasis	Sincrónica	23	34.4	0.43
	Metacrónica	57	39.2	
Tumor primario	Ganglios negativos	42	37	0.98
	Ganglios positivos	38	34.5	
Localización del primario	Colon	56	32.4	0.57
	Recto	24	47.4	
Intervalo libre de enfermedad	<12 meses	38	41.1	0.82
	>12 meses	42	34.2	
CEA	<200 ng/ml	68	50	0.83
	>200 ng/ml	12	37.3	
Número de metástasis	1	44	39.9	0.16
	>1	36	37.6	
Localización de metástasis	Unilobar	56	34.3	0.98
	Bilobar	24	45.2	
Tamaño de metástasis	<5 cm	45	37.1	0.55
	>5 cm	35	33.2	
Tipo de resección	Menor	32	42.6	0.04
	Mayor	48	29.1	
Margen de resección	Positivo	11	0	0.0001
	Negativo	69	43	
Enfermedad extrahepática	Sí	12	30.7	0.62
	No	68	37.2	
Requerimiento de glóbulos rojos	Sí	35	24.5	0.04
	No	45	46.5	

Figura 3. Supervivencia según tipo de margen.**Figura 4.** Supervivencia según el requerimiento de hemoderivados.**Tabla 3.** Análisis multivariado.

Variable	HR	IC 95%	P
Tipo de resección	1,102	0,574 - 2,115	0,771
Margen	6,763	2,892 - 15,817	0,0001
Hemoderivados	2,357	1,176 - 4,725	0,01

Tabla 4. Score clínico de Fong.

Score	Supervivencia (%)					Media (meses)	P
	1 año	2 años	3 años	4 años	5 años		
0	66	66	66	66	66	53,2	NS
1	90,9	81,8	71,6	47,7	35,8	60,3	
2	90	56,3	22,5	22,5	22,5	28,2	
3	90	62,6	44,3	36,9	36,9	36,4	
4	80	60	40	40	40	50,8	
5	Sin pacientes en esta categoría						

Tabla 5. Índice predictivo de Basingstoke.

Score	n	%	P
0	1	1,25	0,04
1 - 5	22	27,5	
6 - 10	35	43,75	
11 - 15	12	15	
16 - 20	6	7,5	
21 - 25	4	5	

Tabla 6. Índice predictivo de Basingstoke.

Score	Supervivencia (%)				
	1 año	2 años	3 años	4 años	5 años
0	1 (100)	1 (100)	1 (100)	1 (100)	0
1 - 5	21(95,5)	15(86,4)	10(66,8)	7(58,5)	7(58,5)
6 - 10	31(94)	20(70,7)	12(47,7)	6(41,7)	2(31,3)
11 - 15	10(83,3)	6(55,6)	6(55,6)	5(46,3)	3(34,7)
16 - 20	3(50)	2(33,3)	2(33,3)	2(33,3)	2(33,3)
21 - 25	3(75)	2(50)	0	0	0

Discusión

La resección hepática, único tratamiento curativo de la metástasis del carcinoma colorrectal, ha presentado variaciones en las indicaciones y los resultados a lo largo del tiempo. El cirujano hepático ha intentado sistemáticamente aumentar la resecabilidad de las metástasis y para ello se han aplicado nuevas técnicas. La modificación del volumen hepático mediante la oclusión portal y la realización de resecciones hepáticas en dos tiempos quirúrgicos han logrado ampliar el espectro de pacientes candidatos a conductas resectivas.^{15,16} Un consenso reciente establece tres criterios oncológicos de resecabilidad en

metástasis hepáticas:¹⁷ 1) facilidad de realizar una resección completa con margen negativo (R0), 2) facilidad de preservar dos segmentos contiguos con vascularización aferente y eferente adecuadas, y 3) facilidad de preservar un hígado remanente futuro adecuado (más de 20% en hígado sano). Asimismo, la aplicación progresiva de nuevos esquemas de quimioterapia han permitido ampliar el espectro de pacientes candidatos a resección. En aquellos considerados inicialmente irreseccables, el tratamiento quimioterápico y posterior resección han permitido obtener supervivencias a los 10 años del 22%.¹⁸

Desde el primer registro multicéntrico de metástasis hepáticas en el año 1986, el estudio de variables de supervivencia relacionadas al paciente, al tumor primario, a la metástasis y a la resección de la misma ha sido un tema de constante análisis.³ Su denomi-

nación como factores pronósticos surge de numerosos estudios que las han utilizado aisladas o asociadas en scores para predecir la evolución de cada paciente.^{12,19-21} También se han aplicado con el mismo objetivo en resecciones sincrónicas, re-resecciones hepáticas y resecciones pulmonares y hepáticas combinadas.^{20,22,23} Una reciente revisión de Simmonds y col sobre 529 trabajos publicados,⁴ muestra que de 30 factores pronósticos analizados, ninguno mostró uniformidad de la significación en los distintos estudios. El análisis comparativo de 6 series con más de 400 resecciones hepáticas mostró que solo el margen positivo tuvo incidencia en la supervivencia en todos los estudios, mientras que la distribución bilobar fue la única variable que uniformemente no mostró significación.² Esto coincide con nuestra serie donde los pacientes con margen positivo presentaron menor supervivencia mientras que aquellos con metástasis bilobares tuvieron supervivencias similares a los de localización unilobar. Si bien la cirugía resectiva de las metástasis debe intentar realizarse con márgenes mayores de 1 cm, varios autores han demostrado beneficios en pacientes con márgenes menores de 1 cm e inclusive con márgenes positivos.^{16,24,25} Asimismo, está demostrado que los métodos de transección parenquimatosa (CUSA, argón, bisturí armónico, radiofrecuencia, etc) brindan un margen complementario sobre la superficie de sección.²⁶ En el presente estudio otras variables como el tipo de resección y la transfusión de hemoderivados también tuvieron incidencia en la supervivencia alejada. Esto coincide con estudios previos, aunque comparativamente con los mismos es de destacar que no se halló asociación entre la incidencia de transfusión y la magnitud de la resección.^{12,26} Ello podrá variar del presente análisis con el incremento del número de casos.

Se han descrito numerosos sistemas de clasificación y pronóstico para metástasis hepáticas de carcinoma colorrectal: desde aquellas clasificaciones basadas fundamentalmente en el número, tamaño y extensión extrahepática^{5,7,11} a los más recientes sistemas de estadificación que determinan un *score* pronóstico tras analizar la incidencia de distintos factores en el mismo paciente.^{1,2,8-10} La utilidad que ha mostrado la aplicación de scores pronóstico ha sido: 1) para seleccionar adecuadamente la indicación de estudios diagnósticos adicionales (por ejemplo, PET/TC o laparoscopia diagnóstica), 2) para comparar resultados de instituciones diferentes o de

diferentes períodos de tiempo, 3) para seleccionar la terapéutica más adecuada en cada paciente, y 4) para estratificar pacientes para estudios clínicos.¹⁷

De los *scores* pronósticos el de Fong ha sido el más utilizado y difundido. Integrado solo por 5 criterios relacionados principalmente con el tumor primario y las metástasis, ha sido validado posteriormente por otros autores.^{1,27} Recientemente Rees y col presentaron un modelo basado en factores pre y postoperatorios que agrupados en el índice predictivo de Basingstoke permiten determinar supervivencia alejada en pacientes con metástasis hepáticas tratados mediante resección.² En nuestra serie la aplicación del *score* de Fong no ha mostrado diferencias significativas acorde al número de criterios, inclusive con supervivencias elevadas en pacientes con 4 criterios. Por otro lado, el índice predictivo de Basingstoke (postoperatorio) sí ha mostrado diferencias significativas que se correlacionan con los resultados del estudio de Rees y col² (Tablas 5 y 6). El escaso número de pacientes en el *score* 0-5 determinó la falta de correlación correspondiente en dicho estrato. Las diferencias halladas entre ambos *scores* (Fong vs. Rees) podría tener su explicación en que este último considera además la diferenciación del primario, la enfermedad extrahepática, el CEA con valores inferiores de corte y el margen positivo al que califica con un puntaje muy elevado.^{1,2}

Un reciente estudio del *Journal of Clinical Oncology* analiza la supervivencia a 10 años en pacientes sometidos a resección por metástasis colorrectales y concluye que la presencia de factores pronósticos desfavorables no excluye la posibilidad de supervivencias alejadas y curación en esta entidad.²⁸ Esto se explicaría por la ineficacia de los factores pronóstico clínico-patológicos para definir el verdadero comportamiento biológico de las metástasis colorrectales.¹⁶ En este aspecto los biomarcadores tumorales moleculares, aún en etapa de investigación, han mostrado utilidad y se han descrito dos grupos: los indicadores de agresividad y proliferación tumoral (p53, Ki 67, GLUT1, p27, hTERT) y los que indican respuesta a la terapia sistémica (timidilato sintetasa, VEGFR).¹⁷ También la proteína C reactiva y el índice neutrófilos/linfocitos, ambos indicadores de respuesta inflamatoria tumoral, serían determinantes del pronóstico según un reciente estudio.²⁹ Acorde a Tan y col,³⁰ el PET/CT modifica el valor de los factores pronósticos, y por ende de los *scores* tradicionalmente utilizados, al descartar

pacientes con enfermedad extrahepática, resaltando la necesidad de hallar marcadores biológicos que complementen los clínico-patológicos.

Como conclusión podemos decir que los factores pronóstico que han mostrado diferencias en la supervivencia alejada en el presente estudio han sido el tipo de resección, el margen y el requerimiento de hemoderivados. La aplicación del índice predictivo de Basingstoke ha mostrado diferencias significativas no halladas con el score de Fong. Si bien no hay un factor pronóstico que contraindique la resección hepática en metástasis reseables, la aplicación de los mencionados *scores* junto a marcadores biológicos podrá determinar la estrategia terapéutica más adecuada en cada paciente.

Referencias

1. Fong Y, Fortner J, Sun RL, Brennan MF, Blumgart LH. Clinical score for predicting recurrence after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: analysis of 1001 consecutive cases. *Ann Surg* 1999;230:309-318.
2. Rees M, Tekkis PP, Welsh FK, O'Rourke T, John TG. Evaluation of long-term survival after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: a multifactorial model of 929 patients. *Ann Surg* 2008;247:125-135.
3. Hughes KS, Simon R, Songhorabodi S, Adson MA, Ilstrup DM, Fortner JG, Maclean BJ, Foster JH, Daly JM, Fitzherbert D. Resection of the liver for colorectal carcinoma metastases: a multi-institutional study of patterns of recurrence. *Surgery* 1986;100:278-284.
4. Simmonds PC, Primrose JN, Colquitt JL, Garden OJ, Poston GJ, Rees M. Surgical resection of hepatic metastases from colorectal cancer: a systematic review of published studies. *Br J Cancer* 2006;94:982-999.
5. Fortner JG, Silva JS, Cox EB, Golbey RB, Gallowitz H, Maclean BJ. Multivariate analysis of a personal series of 247 patients with liver metastases from colorectal cancer. II. Treatment by intrahepatic chemotherapy. *Ann Surg* 1984;199:317-324.
6. Cady B, Stone MD. The role of surgical resection of liver metastases in colorectal carcinoma. *Semin Oncol* 1991;18:399-406.
7. Gayowski TJ, Iwatsuki S, Madariaga JR, Selby R, Todo S, Irish W, Starzl TE. Experience in hepatic resection for metastatic colorectal cancer: analysis of clinical and pathologic risk factors. *Surgery* 1994;116:703-710.
8. Nordlinger B, Guiguet M, Vaillant JC, Balladur P, Boudjema K, Bachellier P, Jaeck D. 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.
9. Iwatsuki S, Dvorchik I, Madariaga JR, Marsh JW, Dodson F, Bonham AC, Geller DA, Gayowski TJ, Fung JJ, Starzl TE. Hepatic resection for metastatic colorectal adenocarcinoma: a proposal of a prognostic scoring system. *J Am Coll Surg* 1999;189:291-299.
10. Schindl M, Wigmore SJ, Currie EJ, Laengle F, Garden OJ. Prognostic scoring in colorectal cancer liver metastases: development and validation. *Arch Surg* 2005;140:183-189.
11. Gennari L, Doci R, Bozzetti F, Veronesi U. Proposal for a clinical classification of liver metastases. *Tumori* 1982;68:443-449.
12. Arru M, Aldrighetti L, Castoldi R, Di PS, Orsenigo E, Stella M, Pulitano C, Gavazzi F, Ferla G, Di C, V, Staudacher C. Analysis of prognostic factors influencing long-term survival after hepatic resection for metastatic colorectal cancer. *World J Surg* 2008;32:93-103.
13. Strasberg SM. Nomenclature of hepatic anatomy and resections: a review of the Brisbane 2000 system. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2005;12:351-355.
14. Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg* 2004;240:205-213.
15. Mueller L, Hillert C, Moller L, Krupski-Berdien G, Rogiers X, Broering DC. Major hepatectomy for colorectal metastases: is preoperative portal occlusion an oncological risk factor? *Ann Surg Oncol* 2008;15:1908-1917.
16. Pawlik TM, Choti MA. Surgical therapy for colorectal metastases to the liver. *J Gastrointest Surg* 2007;11:1057-1077.
17. Charnsangavej C, Clary B, Fong Y, Grothey A, Pawlik TM, Choti MA. Selection of patients for resection of hepatic colorectal metastases: expert consensus statement. *Ann Surg Oncol* 2006;13:1261-1268.
18. Adam R, Delvart V, Pascal G, Valeanu A, Castaing D, Azoulay D, Giacchetti S, Paule B, Kunstlinger F, Ghemard O, Levi F, Bismuth H. Rescue surgery for unresectable colorectal liver metastases downstaged by chemotherapy: a model to predict long-term survival. *Ann Surg* 2004;240:644-657.
19. Kanemitsu Y, Kato T. Prognostic models for predicting death after hepatectomy in individuals with hepatic metastases from colorectal cancer. *World J Surg* 2008;32:1097-1107.
20. Tsai MS, Su YH, Ho MC, Liang JT, Chen TP, Lai HS, Lee PH. Clinicopathological features and prognosis in resectable synchronous and metachronous colorectal liver metastasis. *Ann Surg Oncol* 2007;14:786-794.
21. Capussotti L, Viganò L, Ferrero A, Lo TR, Ribero D, Polastri R. Timing of resection of liver metastases synchronous to colorectal tumor: proposal of prognosis-based decisional model. *Ann Surg Oncol* 2007;14:1143-1150.
22. Ishiguro S, Akasu T, Fujimoto Y, Yamamoto J, Sakamoto Y, Sano T, Shimada K, Kosuge T, Yamamoto S, Fujita S, Moriya Y. Second hepatectomy for recurrent colorectal liver metastasis: analysis of preoperative prognostic factors. *Ann Surg Oncol* 2006;13:1579-1587.
23. Miller G, Biernacki P, Kemeny NE, Gonen M, Downey R, Jarnagin WR, D'Angelica M, Fong Y, Blumgart LH, DeMatteo RP. Outcomes after resection of synchronous or metachronous hepatic and pulmonary colorectal metastases. *J Am Coll Surg* 2007;205:231-238.

24. Yamada H, Katoh H, Kondo S, Okushiba S, Morikawa T. Mesenteric lymph nodes status influencing survival and recurrence pattern after hepatectomy for colorectal liver metastases. *Hepatogastroenterology* 2002;49:1265-1268.
25. Bodingbauer M, Tamandl D, Schmid K, Plank M, Schima W, Gruenberger T. Size of surgical margin does not influence recurrence rates after curative liver resection for colorectal cancer liver metastases. *Br J Surg* 2007;94:1133-1138.
26. Nuzzo G, Giuliani F, Ardito F, Vellone M, Giovannini I, Federico B, Vecchio FM. Influence of surgical margin on type of recurrence after liver resection for colorectal metastases: a single-center experience. *Surgery* 2008;143:384-393.
27. Mann CD, Metcalfe MS, Leopardi LN, Maddern GJ. The clinical risk score: emerging as a reliable preoperative prognostic index in hepatectomy for colorectal metastases. *Arch Surg* 2004;139:1168-1172.
28. Tomlinson JS, Jarnagin WR, DeMatteo RP, Fong Y, Kornprat P, Gonen M, Kemeny N, Brennan MF, Blumgart LH, D'Angelica M. Actual 10-year survival after resection of colorectal liver metastases defines cure. *J Clin Oncol* 2007;25:4575-4580.
29. Malik HZ, Prasad KR, Halazun KJ, Aldoori A, Al-Mukhtar A, Gomez D, Lodge JP, Toogood GJ. Preoperative prognostic score for predicting survival after hepatic resection for colorectal liver metastases. *Ann Surg* 2007;246:806-814.
30. Tan MC, Castaldo ET, Gao F, Chari RS, Linehan DC, Wright JK, Hawkins WG, Siegel BA, Delbeke D, Pinson CW, Strasberg SM. A prognostic system applicable to patients with resectable liver metastasis from colorectal carcinoma staged by positron emission tomography with [18F]fluoro-2-deoxy-D-glucose: role of primary tumor variables. *J Am Coll Surg* 2008;206:857-868.