

Metástasis hepáticas

DE CARC. DE ORIGEN DESCONOCIDO pág. 205

DE TUMORES NEUROENDOCRINOS pág. 212

DE CARC. COLORRECTAL T. REG pág. 223

Puntos clave

En el planteamiento del tratamiento de las metástasis hepáticas es imprescindible la discusión sobre los pacientes en comités multidisciplinarios.

En el tratamiento curativo del paciente con carcinoma colorrectal diseminado, la cirugía es imprescindible, pero la quimioterapia es necesaria.

Son resecables las metástasis en las que se asegure una resección total de la enfermedad (R0) y un remanente hepático suficiente.

La elección del esquema quimioterápico en el tratamiento neoadyuvante de las metástasis hepáticas ha de estar basado en la tasa de respuesta, ya que asegura el mayor índice de resecabilidad.

La progresión radiológica o biológica (marcadores) durante el tratamiento quimioterápico neoadyuvante es una contraindicación a la cirugía.

Metástasis hepáticas de carcinoma colorrectal: tratamiento quirúrgico

SANTIAGO LÓPEZ-BEN, JOAN FIGUERAS, MARÍA TERESA ALBIOL, ANTONI CODINA-BARRERAS

Unitat de Cirurgia Hepatobilíopancreàtica. Servei de Cirurgia General. Hospital Universitari Dr Josep Trueta. Girona. España.

La incidencia del cáncer colorrectal (CCR) en España es de 22.064 enfermos por año, lo que significa una tasa de 59,3 casos por 10⁶ habitantes¹. Durante la evolución de la enfermedad, aproximadamente un tercio presenta metástasis hepáticas, de las que un 75% se diagnostica sincrónicamente con el tumor primario². La posibilidad de ofrecer un tratamiento curativo al paciente con enfermedad diseminada pasa por la cirugía. Históricamente, se ha considerado que sólo el 20-25% de los pacientes serán candidatos a cirugía³ aunque series más recientes sitúan la resecabilidad en hasta un 58%⁴.

Diagnóstico

El riesgo de presentar recidiva después de una cirugía curativa de cancer colorrectal está directamente relacionado con el estadio y así, aproximadamente, el 30% de los pacientes en estadio I/II y el 60% de los pacientes en estadio III presentan recidiva de su enfermedad, generalmente en los 2 primeros años tras la resección⁵. Durante años ha existido controversia sobre la necesidad de establecer un seguimiento intensivo tras la cirugía colorrectal o, por el contrario, realizar, sencillamente, un seguimiento clínico y unas pruebas diagnósticas únicamente en los casos de sospecha clínica de recidiva, con numerosos estudios aleatorizados a favor y en contra de un seguimiento intensivo⁶⁻¹⁰. Finalmente, la Asociación Americana de Oncología Médica en sus *guidelines* de 2005¹¹ estableció la necesidad de realizar una tomografía computarizada abdominal (TAC) toracoabdominal anual durante los primeros 3 años después de la cirugía colo-

rrectal, ya que representa un 25% de mejoría en la supervivencia y permite el diagnóstico y, por tanto, el tratamiento de las metástasis hepáticas.

No existe un consenso en la comunidad científica sobre cuál es la técnica más sensible para la detección de la recidiva de CCR, propiciado por el avance tecnológico de los últimos años con el desarrollo de la TAC multidetectora (MDTC), los nuevos contrastes para resonancia magnética (RM) y la revolución que ha supuesto la aplicación de la tomografía por emisión de positrones-tomografía computarizada abdominal (PET-TAC). Recientemente, un metaanálisis establece que la técnica más sensible para la detección de enfermedad a distancia es la PET-TAC, la cual es superior a la MDTC y a la RM en el estudio "por paciente" y similar en el estudio "por lesión"¹². De esta forma, en la Conferencia de Consenso de 2006 de la Sociedad Americana Hepatobilíopancreática (AHPBA) se establece que las exploraciones iniciales para estadificación de metástasis hepáticas deben ser la MDTC con contraste seguida de la PET, mientras la RM dinámica con gadolinio, por su baja sensibilidad para enfermedad extrahepática, debe reservarse para solventar dudas¹³.

No obstante, la accesibilidad actual a la PET-TAC en la práctica clínica es limitada, por lo que gran parte de los grupos realiza la estadificación preoperatoria basada en la MDTC.

Resecabilidad

En los últimos años, tomando como referencia estudios previos, la decisión de resear a un paciente se basaba en una serie de datos clíni-

Lectura rápida

El 30-40% de los pacientes con carcinoma colorrectal presentará una recidiva de su enfermedad, generalmente, los 2 primeros años tras la resección.



copatológicos que se consideraban contraindicaciones y se reservaba la cirugía para los casos en que la enfermedad se presentaba con 1 a 3 nódulos, más allá de los 12 meses después de la resección del tumor primario, que permitiera un margen de al menos 1 cm y que no presentara adenopatías en el hilio ni enfermedad extrahepática^{14,15}. Posteriormente, se observó que los pacientes resecados que presentaban alguno de estos factores mostraban una supervivencia a largo término considerable¹⁶⁻¹⁸, lo que precipitó un cambio en el concepto de resecabilidad.

La conferencia de San Francisco¹⁹ ha establecido el cambio de perspectiva a la hora de considerar qué lesiones son resecables, analizando lo que “se deja” en vez de lo que “se extirpa”. De esta forma, se considera indicada la cirugía en toda lesión que:

- Pueda ser resecada completamente (R0).
- Se puedan preservar 2 segmentos adyacentes con una adecuada vascularización de entrada y salida.
- El volumen del remanente hepático estimado sea el adecuado.

Factores pronósticos

Mediante el análisis de los resultados de la recidiva y la supervivencia, los grupos con series más numerosas han ido estableciendo diferentes factores pronósticos, fundamentalmente en relación con características del tumor primario, número, localización y tamaño de las lesiones, afectación del margen, presencia de enfermedad extrahepática, elevación de marcadores tumorales y edad (tabla 1).

Inicialmente, estos factores se habían utilizado para condicionar la irresecabilidad de los pacientes con CCR avanzado, pero el estudio detallado de alguno de estos factores ha hecho que se cambie la significación que se atribuye a éstos. Uno de los aspectos que más se ha debatido es el margen mínimo necesario en una resección. Así, se consideraba una resección oncológicamente segura cuando se podía asegurar un mínimo de 1 cm de tejido hepático sano. Los estudios del grupo de Tokio²⁰ relevan la baja incidencia de micrometástasis alrededor de las lesiones hepáticas (alrededor del 2%), con una recidiva local del 6% si el margen era superior a 2 mm. También estu-

Tabla 1. Predictores de recidiva tras resección de metástasis hepáticas de cáncer colorrectal

Estudio	Edad	Estadio cáncer colorrectal	Metástasis					Quimioterapia	Margen	CEA
			Sincrónicas	Tamaño	Número	Bilobar	Satélites			
Foster, 1978	-	N	N	S	S	-	-	-	-	-
Adson, 1984	-	S	N	N	N	N	-	-	-	-
Fortner, 1984	N	S	-	N	N	-	-	N	-	N
Butler, 1986	N	S	N	N	N	-	-	N	N	-
Hughes, 1986	-	S	S	S	S	S	-	S	S	S
Nordlinger, 1987	-	-	-	N	N	-	-	-	-	-
Coboum, 1987	-	N	N	-	S	-	N	-	-	-
Schlag, 1990	-	-	S	-	-	-	-	-	-	-
Doci, 1991	N	S	N	N	N	N	-	-	-	N
Younes, 1991	-	N	N	S	S	-	-	-	-	S
Scheele, 1991	N	S	S	N	N	N	S	-	S	-
Rosen, 1992	-	N	N	N	N	-	S	-	N	-
Cady, 1992	N	N	N	N	S	-	-	-	S	S
Gayowski, 1994	S	S	N	N	S	S	-	-	S	-
Nordlinger, 1995	S	S	S	S	S	N	-	-	S	S
Scheele, 1995	N	S	S	S	N	N	S	-	S	S
Fong, 1997	N	S	S	S	S	S	-	S	S	S
Fong, 1999	N	S	S	S	S	S	-	-	S	S

CEA: antígeno carcinoembrionario. Tomada de Fong et al¹⁶.

dios clínicos^{21,22} han relevado el escaso impacto del margen en la supervivencia, siempre que éste fuese negativo.

La multiplicidad y la bilateralidad de las lesiones se han considerado factores de mal pronóstico per se, pero los trabajos del grupo del Memorial de Nueva York²³ y, posteriormente, de Imamura et al²⁴ demostraron que la presencia de metástasis múltiples y bilaterales se asocian con una mayor incidencia de márgenes afectados, hecho que sí condiciona un peor pronóstico.

En cuanto a la presencia de enfermedad extrahepática, actualmente no constituye una contraindicación a la cirugía, siempre que ésta sea resecable y, en grupos especializados, la supervivencia obtenida en enfermos con carcinomatosis peritoneal limitada es similar a los pacientes con metástasis hepáticas aisladas²⁵.

Las adenopatías hiliares se consideran metástasis ganglionares de las metástasis hepáticas y, durante años, se han considerado una contraindicación absoluta. Estudios de prevalencia han podido demostrar que si, preoperatoriamente, la afectación ganglionar se limita a los ganglios del ligamento hepatoduodenal y retropancreáticos, no hay diferencias en la supervivencia a largo plazo, cosa que no ocurre si las adenopatías se sitúan en la cadena de la arteria hepática o en el tronco celíaco, que sí constituirían un criterio de irresecabilidad²⁶.

Métodos complementarios para ampliar las indicaciones

En los últimos años, se han ido desarrollando numerosas tecnologías destinadas a la destrucción del tejido tumoral sin tener que resechar éste y, por tanto, reduciendo las posibilidades de una eventual insuficiencia hepática. De los múltiples procedimientos empleados (crioterapia, microondas, láser), la *radiofrecuencia* parece ser la que ha tenido más aceptación. El principal problema de estos tratamientos intersticiales es la mayor incidencia de recidiva local, si los comparamos con la resección quirúrgica, por lo que se deben reservar para el tratamiento de pacientes irresecables²⁷, como complemento de la cirugía de resección, aunque con resultados inferiores a la resección aislada.

El límite actual a la hora de plantearse una hepatectomía es el volumen del remanente hepático después de realizar una resección R0. En los casos de afectación vascular importante o bilateralidad, en los que es necesario realizar

una hepatectomía ampliada, una estrategia utilizada cada vez con más frecuencia es la *embolización portal percutánea preoperatoria*, difundida a principios de los años noventa por Makuuchi et al²⁸. Con este procedimiento se consigue desviar el flujo portal y, por tanto, los factores hepatotróficos, del territorio hepático a resecar hacia el territorio que constituirá el remanente hepático, lo que produce una atrofia del territorio embolizado y una hipertrofia compensadora del hígado contralateral. Actualmente, la embolización portal está indicada en los casos en que sea necesaria la realización de una hepatectomía derecha ampliada con un segmento lateral pequeño o en casos de hepatectomía derecha en pacientes con hepatopatía (por ejemplo, después de quimioterapia)²⁹.

Otra alternativa para los pacientes en que el remanente hepático que dejaríamos después de resecar todas las lesiones fuera insuficiente sería la realización de una hepatectomía en 2 tiempos, de tal manera que en la primera hepatectomía se researía el número máximo de nódulos para, después de un período de regeneración hepática, completar la cirugía con una nueva hepatectomía³⁰.

Incluso se pueden combinar las estrategias anteriores, es decir, radiofrecuencia o exérésis de lesiones en 1 de los 2 hemihígados (generalmente el izquierdo), ligadura o embolización de la porta contralateral con o sin resección del primario en enfermedad sincrónica y, en un segundo tiempo, realizar la hepatectomía del lado embolizado^{31,32}.

Pero, sin duda, lo que ha revolucionado el tratamiento del carcinoma colorrectal avanzado ha sido el desarrollo de los nuevos quimioterápicos, oxaliplatinico e irinotecán, así como la aparición de anticuerpos específicos con actividad antineoplásica (cetuximab y bevacizumab). Durante muchos años, el tratamiento adyuvante de la neoplasia colorrectal ha estado basado en el 5-fluorouracilo, con distintas formas de administración y con la modulación o no del ácido folínico. Pero, en el año 2000, los trabajos pioneros de De Gramont et al³³ con el oxaliplatinico y de Saltz et al³⁴ con el irinotecán revelaron que, con estos nuevos esquemas, la tasa de respuestas podía pasar del 10-15%, obtenida con el 5-FU, hasta el 45-50%.

De esta forma, enfermos con enfermedad metastásica, hepática y avanzada, inicialmente considerados irresecables, se han podido transformar en resecables con una supervivencia similar a los pacientes inicialmente resecables³⁵ (figura 1).

La tasa de resecabilidad está directamente relacionada con la respuesta a la quimioterapia, por lo que se han de utilizar los esquemas que hayan demostrado una mayor tasa de respuesta³⁶.

Lectura rápida



La Asociación Americana de Oncología Médica, en sus *guidelines* del 2005¹¹, establece la necesidad de realizar una tomografía axial computarizada (TAC) toracoabdominal anual durante los 3 primeros años después de la cirugía colorrectal.

Las exploraciones iniciales para estadificación de metástasis hepáticas deben ser la TAC multidetectora con contraste, seguida de la tomografía por emisión de positrones, mientras la resonancia magnética dinámica con gadolinio, por su baja sensibilidad para la enfermedad extrahepática, debe reservarse para solventar dudas.

Durante la evolución, aproximadamente un tercio de pacientes presentará, metástasis hepáticas.



Lectura rápida

Se considera resecable toda lesión que pueda ser extirpada completamente (R0) y que deje un volumen del remanente hepático adecuado, independiente del tamaño y localización del tumor.

Aproximadamente, un 20% de los pacientes considerados irresecables podrá llegar a la cirugía aplicando las nuevas estrategias terapéuticas (radiofrecuencia, embolización portal, cirugía en 2 tiempos, quimioterapia neoadyuvante, etcétera).

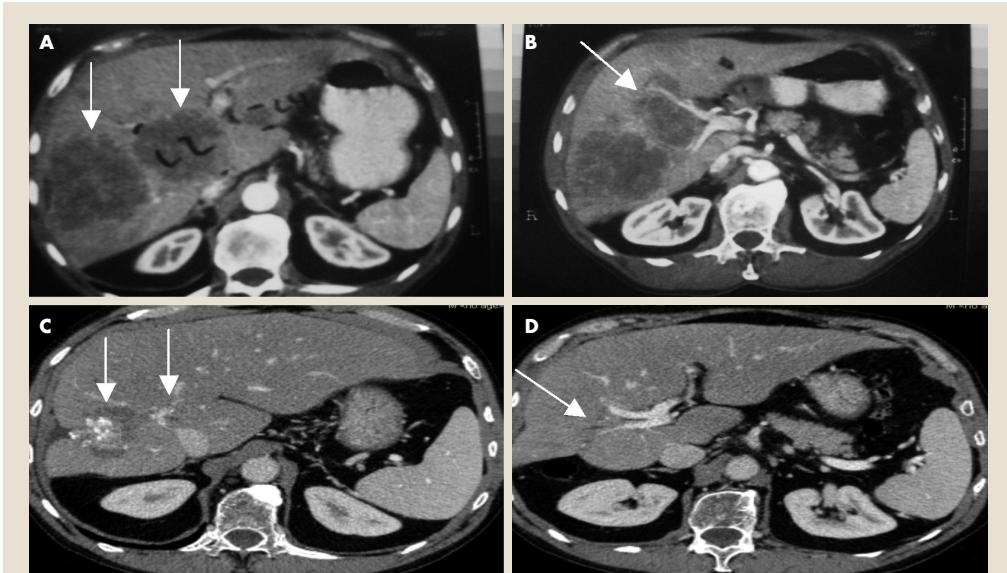


Figura 1. Respuesta obtenida tras quimioterapia con esquema FOLFIRI. En las figuras A y B se observan 3 grandes metástasis (flechas) diagnosticadas de forma sincrónica con un tumor rectal. Las figuras C y D muestran las mismas lesiones después de un tratamiento neoadyuvante. Nótese la reducción de la lesión situada en la bifurcación de la porta derecha (B y D).

La aplicación de quimioterapia con intención neoadyuvante ha revelado un nuevo factor pronóstico que se basaría en la respuesta bioquímica y radiológica del tumor a la quimioterapia, ya que la supervivencia se incrementa en los pacientes que obtienen una respuesta parcial y, probablemente, la cirugía, aun cuando consiga resecciones totales macroscópicas, no altere la historia natural de la enfermedad en los pacientes que experimentan progresión a la quimioterapia, por lo que se consideraría una contraindicación para ésta³⁷ (figura 2).

Sin embargo, la utilización de quimioterapia antes de la cirugía no es inocua en términos de morbilidad y, aunque en grupos con una elevada experiencia, las complicaciones posthepatectomía parecen no incrementarse^{38,39}, se han publicado otras series multicéntricas donde la mortalidad en los primeros 90 días se había incrementado⁴⁰. Existe evidencia de alteraciones anatómicas importantes después de quimioterapia^{40,41} y algunos grupos recomiendan la realización de embolización portal antes de resecciones mayores en pacientes que hayan recibido quimioterapia neoadyuvante⁴².

pática resecable en el momento del diagnóstico del tumor primario:

1. Resección del tumor primario, quimioterapia y, en un segundo tiempo, cirugía hepática.
2. Resección del tumor primario y de las metástasis hepáticas de forma simultánea y posterior quimioterapia.
3. Quimioterapia neoadyuvante y resección simultánea o secuencial del primario y de las metástasis hepáticas.

Para elegir una u otra conducta es importante valorar el estado físico del enfermo, la sintomatología secundaria al tumor primario, la extensión intrahepática de la enfermedad (metástasis única o múltiple, unilateral o bilateral) y las posibilidades de recibir un determinado esquema quimioterápico, por lo que es imprescindible la discusión sobre estos pacientes en comités multidisciplinarios. La actuación en el tumor primario, si el paciente no puede ser rescatado de su enfermedad diseminada, no tiene impacto en la supervivencia⁴³.

¿Qué hacer en las recidivas?

A pesar de recibir un tratamiento con intención curativa, aproximadamente, el 70% de los pacientes recidivan (sobre todo, los 2 primeros años²⁴). De ellos, aproximadamente el 30% lo hará de forma aislada en el hígado^{16,44}; por tanto, es importante un seguimiento clínico, bioquímico y radiológico estricto de los pacientes, que nos permitirá realizar tratamientos con intención curativa en éstos. Actual-

¿Qué hacer en las metástasis hepáticas sincrónicas?

Hay 3 conductas que pueden seguirse en los pacientes con un diagnóstico de metástasis he-

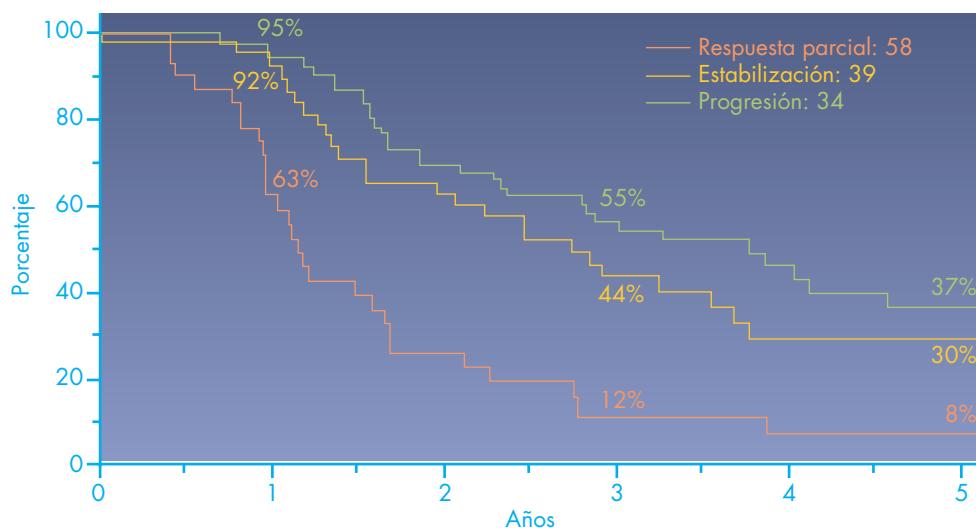


Figura 2. Supervivencia posthepatectomía según la respuesta a quimioterapia neoadyuvante.
Tomada de Adam et al⁷.

mente, existen 2 tendencias a la hora de tratar las recidivas: la primera consiste en la realización de rehapatectomías, ya que no aumenta la morbimortalidad y la supervivencia es similar a la obtenida después de la primera hepatectomía^{45,46}, y la segunda consiste en la realización de una radiofrecuencia percutánea⁴⁷, con buenos resultados en términos de recidiva y con una menor agresividad quirúrgica.

Lectura rápida



La presencia de metástasis hepáticas sincrónicas, sobre todo cuando son numerosas, requiere la discusión en comités multidisciplinarios para el correcto planteamiento terapéutico.

Es necesario un seguimiento estricto del paciente tratado de metástasis hepáticas para la detección precoz de la recidiva, hecho frecuente, así como permitir un nuevo planteamiento de tratamiento médico-quirúrgico con intención curativa.

Bibliografía



● Importante ●● Muy importante

- Ensayo clínico controlado
- Metaanálisis
- Epidemiología

- Cancer-Globocan 2002 IARC. Disponible en: <http://www-dep.iarc.fr>.
- Leporrier J, Maurel J, Chiche L, et al. A population-based study of the incidence, management and prognosis of hepatic metastases from colorectal cancer. Br J Surg. 2006;93:465-74.
- Geoghegan JG, Scheel J. Treatment of colorectal liver metastases. Br J Surg. 1999;86:158-69.
- Arriola E, Navarro M, Pared D, et al. Imaging techniques contribute to increased surgical rescue of relapse in the follow-up of colorectal cancer. Dis Colon Rectum. 2006;49:478-84.
- Benson AB, Desch CE, Flynn PJ, et al. 2000 update of American Society of Clinical Oncology colorectal cancer surveillance guidelines. J Clin Oncol. 2000;18:3586-8.
- Makela JT, Laitinen SO, Kairaluoma MI. Five-year follow-up after radical surgery for colorectal cancer. Results of a prospective randomized trial. Arch Surg. 1995;130:1062-7.
- Ohlsson B, Breland U, Ekberg H, et al. Follow-up after curative surgery for colorectal carcinoma. Randomized comparison with no follow-up. Dis Colon Rectum. 1995;38:619-26.
- Schoemaker D, Black R, Giles L, et al. Yearly colonoscopy, liver CT, and chest radiography do not influence 5-year survival of colorectal cancer patients. Gastroenterology. 1998;114:7-14.
- Pietra N, Sarli L, Costi R, et al. Role of follow-up in management of local recurrences of colorectal cancer: a prospective, randomized study. Dis Colon Rectum. 1998;41:1127-33.
- Kjeldsen BJ, Kronborg O, Fenger C. A prospective randomized study of follow-up after radical surgery for colorectal cancer. Br J Surg. 1997;84:666-9.
- Desch CE, Benson AB, Somerfield MR, et al. Colorectal cancer surveillance: 2005 update of an American Society of Clinical Oncology practice guideline. J Clin Oncol. 2005;23:8512-9.
- Bipat S, Van Leeuwen MS, Comans EF, et al. Colorectal liver metastases: CT, MR imaging, and PET for diagnosis—meta-analysis. Radiology. 2005;237:123-31.
- Charnsangavej C. Selection for resection: preoperative imaging evaluation. Program of the AHPBA 2006 Consensus Conference, San Francisco, 2006.
- Hughes KS, Simon R, Songhorabodi S, et al. Resection of the liver for colorectal carcinoma metastases: a multi-institutional study of patterns of recurrence. Surgery. 1986;100:278-84.
- Ekberg H, Tranberg KG, Andersson R, et al. Determinants of survival in liver resection for colorectal secondaries. Br J Surg. 1986;73:727-31.
- Fong Y, Fortner J, Sun RL, et al. Clinical score for predicting recurrence after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: analysis of 1001 consecutive cases [discussion 318-21]. Ann Surg. 1999;230:309-18.
- Minagawa M, Makuchi M, Torzilli G, et al. Extension of the frontiers of surgical indications in the treatment of liver metastases from colorectal cancer: long-term results. Ann Surg. 2000;231:487-99.
- Altendorf-Hofmann A, Scheele J. A critical review of the major indicators of prognosis after resection of hepatic metastases from colorectal carcinoma. Surg Oncol Clin N Am. 2003;12:165-92.
- Vauthey J. Highlights of the AHPBA 2006 Consensus Conference: Focus on Improving Resectability in Patients With Hepatic Colorectal Metastases. San Francisco, 2006.
- Kokudo N, Miki Y, Sugai S, et al. Genetic and histological assessment of surgical margins in resected liver metastases from colorectal carcinoma: minimum surgical margins for successful resection. Arch Surg. 2002;137:833-40.
- Elias D, Cavalcanti A, Sabourin JC, et al. Results of 136 curative hepatectomies with a safety margin of less than 10 mm for colorectal metastases. J Surg Oncol. 1998;69:88-93.
- Pawlak TM, Scoggins CR, Zorzi D, et al. Effect of surgical margin status on survival and site of recurrence after hepatic resection for colorectal metastases [discussion 722-4]. Ann Surg. 2005;241:715-22.
- Weber SM, Jarnagin WR, DeMatteo RP, et al. Survival after resection of multiple hepatic colorectal metastases. Ann Surg Oncol. 2000;7:643-50.
- Imamura H, Seyama Y, Kokudo N, et al. Single and multiple resections of multiple hepatic metastases of colorectal origin. Surgery. 2004;135:508-17.
- Elias D, Sideris L, Pocardi M, et al. Efficacy of intraperitoneal chemohyperthermia with oxaliplatin in colorectal peritoneal carcinomatosis. Preliminary results in 24 patients. Ann Oncol. 2004;15:781-5.

Bibliografía recomendada

Abdalla EK, Adam R, Bilchik AJ, et al. Improving resectability of hepatic colorectal metastases: Expert Consensus Statement. Ann Surg Oncol. 2006;13:1281-3.

Se trata de una revisión actual con notas de consenso sobre temas controvertidos en el tratamiento de las metástasis hepáticas de carcinoma colorrectal.

Poston G, Adam R, Vauthey JN. Downstaging or downsizing: time for a new staging system in advanced colorectal cancer? J Clin Oncol. 2006;24:2702-6.

Artículo interesante que refleja la filosofía del tratamiento del cáncer colorrectal avanzado.

Elias D, Liberale G, Vernerey D, et al. Hepatic and extrahepatic colorectal metastases: when resectable, their localization does not matter, but their total number has a prognostic effect. Ann Surg Oncol. 2005;12:900-9.

Artículo que sienta las bases para el tratamiento de la enfermedad colorrectal diseminada desde un punto de vista general.

26. Jaeck D, Nakano H, Bachellier P, et al. Significance of hepatic pedicle lymph node involvement in patients with colorectal liver metastases: a prospective study. *Ann Surg Oncol.* 2002;9:430-8.
27. Aloia TA, Vauthey JN, Loyer EM, et al. Solitary colorectal liver metastasis: resection determines outcome [discussion 466]. *Arch Surg.* 2006;141:460-6.
28. Makuuchi M, Thai BL, Takayasu K, et al. Preoperative portal embolization to increase safety of major hepatectomy for hilar bile duct carcinoma: a preliminary report. *Surgery.* 1990;107:521-7.
29. Fargues O, Belghiti J, Kianmanesh R, et al. Portal vein embolization before right hepatectomy: prospective clinical trial. *Ann Surg.* 2003;237:208-17.
30. Adam R, Laurent A, Azoulay D, et al. Two-stage hepatectomy: a planned strategy to treat irresectable liver tumors. *Ann Surg.* 2000;232:777-85.
31. Jaeck D, Oussoltzoglou E, Rosso E, et al. A two-stage hepatectomy procedure combined with portal vein embolization to achieve curative resection for initially unresectable multiple and bilobar colorectal liver metastases [discussion 1049-51]. *Ann Surg.* 2004;240:1037-49.
32. Kianmanesh R, Fargues O, Abdalla EK, et al. Right portal vein ligation: a new planned two-step all-surgical approach for complete resection of primary gastrointestinal tumors with multiple bilateral liver metastases. *J Am Coll Surg.* 2003;197:164-70.
33. De Gramont A, Figer A, Seymour M, et al. Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2000;18:2938-47.
34. Saltz LB, Cox JV, Blanke C, et al. Irinotecan plus fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. Irinotecan Study Group. *N Engl J Med.* 2000;343:905-14.
35. Adam R, Avisar E, Ariche A, et al. Five-year survival following hepatic resection after neoadjuvant therapy for nonresectable colorectal. *Ann Surg Oncol.* 2001;8:347-53.
36. Folprecht G, Grothey A, Alberts S, et al. Neoadjuvant treatment of unresectable colorectal liver metastases: correlation between tumour response and resection rates. *Ann Oncol.* 2005;16:1311-9.
37. Adam R, Pascal G, Castaing D, et al. Tumor progression while on chemotherapy: a contraindication to liver resection for multiple colorectal metastases? [discussion 1061-4]. *Ann Surg.* 2004;240:1052-61.
38. Yedibela S, Elad L, Wein A, et al. Neoadjuvant chemotherapy does not increase postoperative complication rate after resection of colorectal liver metastases. *Eur J Surg Oncol.* 2005;31:141-6.
39. Goere D, Farges O, Leporrier J, et al. Chemotherapy does not impair hypertrophy of the left liver after right portal vein obstruction. *J Gastrointest Surg.* 2006;10:365-70.
40. Vauthey JN, Pawlik TM, Ribero D, et al. Chemotherapy regimen predicts steatohepatitis and an increase in 90-day mortality after surgery for hepatic colorectal metastases. *J Clin Oncol.* 2006;24:2065-72.
41. Rubbia-Brandt L, Mentha G, Terris B. Sinusoidal obstruction syndrome is a major feature of hepatic lesions associated with oxaliplatin neoadjuvant chemotherapy for liver colorectal metastases. *J Am Coll Surg.* 2006;202:199-200.
42. Fong Y, Bentrem DJ. CASH (Chemotherapy-Associated Steatohepatitis) costs. *Ann Surg.* 2006;243:8-9.
43. Tebbutt NC, Norman AR, Cunningham D, et al. Intestinal complications after chemotherapy for patients with unresected primary colorectal cancer and synchronous metastases. *Gut.* 2003;52:568-73.
44. Scheele J, Altendorf-Hofmann A. Resection of colorectal liver metastases. *Langenbecks Arch Surg.* 1999;384:313-27.
45. Adam R, Bismuth H, Castaing D, et al. Repeat hepatectomy for colorectal liver metastases [discussion 60-2]. *Ann Surg.* 1997;225:51-60.
46. Shaw IM, Rees M, Welsh FK, et al. Repeat hepatic resection for recurrent colorectal liver metastases is associated with favourable long-term survival. *Br J Surg.* 2006;93:457-64.
47. Elias D, De Baere T, Smayri T, et al. Percutaneous radiofrequency thermoablation as an alternative to surgery for treatment of liver tumour recurrence after hepatectomy. *Br J Surg.* 2002;89:752.