

Facteurs pronostiques des cancers colorectaux métastatiques (CCRM) en Tunisie. Etude rétrospective à propos de 130 patients

Prognostic factors in metastatic colorectal cancer in Tunisia: a retrospective study of 130 patients

Masmoudi Safia, Khanfir Afef.

Service d'oncologie médicale et service de chirurgie générale, CHU Habib Bourguiba. Université de Sfax. Tunisie.

RÉSUMÉ

Prérequis : La survie des malades atteints d'un cancer du colon métastatique a été améliorée par la chimiothérapie palliative, l'avènement des thérapies ciblées et la résection des métastases. Plusieurs facteurs pronostiques influençant la survie de ces malades ont été identifiés dans la littérature représentés essentiellement par des facteurs cliniques : des facteurs biologiques ; et des facteurs thérapeutiques représentés essentiellement par la résection des métastases.

But : Identifier certains facteurs pronostiques prédictifs de la survie chez des patients Tunisiens traités pour un cancer colorectal (CCR) métastatique.

Méthodes : Cette étude a concerné 130 patients atteints de cancers colorectaux traités entre Janvier 2000 à Décembre 2007. L'analyse de la survie globale (SG) a été faite selon le modèle de Cox pour l'analyse uni et multi-variée. Les facteurs étudiés étaient les suivants : l'âge, le sexe, la présentation de la maladie métastatique, le délai d'apparition des MTS, le siège de la tumeur primitive (colon vs rectum) , l'état général selon l'indice de performance status (PS), le taux des globules blancs, le taux d'hémoglobine (Hb), le taux d'antigène carcinoembryonnaire ACE, le nombre de sites métastatiques, la nature du site métastatique, la résection des localisations métastatiques .

Résultats : Les facteurs pronostiques en faveur d'une meilleure SG en analyse univariée étaient : un bon état général (indice de performance < 1), un taux d'Hb > 11g/dl, un taux d'ACE < 10 ng/ml et la résection des métastases. En analyse multivariée, les facteurs pronostiques favorables indépendants étaient : un bon état général et un taux d'Hb > 11g/dl.

Conclusion : Notre série a confirmé l'importance du bon état général, du taux d'Hb supérieur à 11g/dl, d'un taux d'ACE inférieur à 10 ng/ml et de la résection des métastases qui ont été identifiés par plusieurs autres séries comme facteurs prédictifs d'une meilleure survie chez les patients atteints d'un CCR métastatique.

Mots-clés

Cancer colorectal ; Métastases ; Facteurs pronostiques ; Survie.

SUMMARY

Background: The survival of patients with a metastatic colon cancer has improved with palliative chemotherapy, targeted therapies and surgery. Several prognostic factors influencing the survival of these patients were identified in the literature represented mainly by clinical factors: general condition, number and site of metastases, rate of white blood cells, initial carcinoembryonic antigen (CEA) rate, hemoglobin level, and therapeutic factors mainly represented by resection of metastases.

Aim: To evaluate within a Tunisian retrospective study the significant prognostic factors on survival of metastatic colorectal cancer (MCRC).

Methods : We collected retrospectively 130 patients with MCRC treated in Sfax from January 2000 to December 2007. Uni and multivariate analysis were performed according to cox model for the following factors : Age or > 40 years, gender, synchronous vs metachronous metastases, disease-free survival (DFI) 1 > 1year, tumor site (colon vs rectum), performance status or PS (0-1 or 2-3), white blood cells count (< or > 103/ml³ , haemoglobin rate (Hb) or > 11g/dl, seric carcinoembryonic antigen rate (CEA) < vs > 10 ng/ml, number of metastatic sites (single vs multiple), site of metastatic site (liver vs extrahepatic) and resection or not of the metastatic localizations.

Results: Statistical analysis showed for univariate analysis the positive impact of : PS 1, (Hb) rate > 11 g/dl, CEA < 10 ng/ml and resection of metastases, while in in multivariate analysis, they were : a good PS and Hb > 11 g/dl.

Conclusion: Our retrospective study confirmed the known prognostic impact of simple clinical tools like a good performance Status and Hb > 11 g/dl, a (CEA) rate lower than 10 ng/ml and resection of metastases which were identified by several other series such as predictive factors of a better survival in patients with metastatic colorectal cancer.

Key - words

Colorectal cancer; Metastasis; Prognostic factors; Survival

Le cancer colorectal (CCR) reste dans les pays occidentaux la 1ère cause de décès par cancer et est devenu en Tunisie la première néoplasie digestive [1]. Au diagnostic, 20-25% des patients sont déjà métastatiques et 50% développeront des métastases (MTS) dans les cinq ans après traitement chirurgical, essentiellement au niveau du foie [1]. Le pronostic d'un CCR MTS est sombre, avec une survie médiane de 6 à 7 mois avec cependant depuis une dizaine d'années des progrès obtenus grâce à la chimiothérapie palliative combinée aux thérapies ciblées qui ont permis un allongement de la survie médiane et une meilleure qualité de vie [1,2]. Chez les répondeurs, l'exérèse chirurgicale des MTS reste le seul traitement susceptible d'offrir une survie prolongée [3]. Cette étude rétrospective se propose d'identifier des facteurs pronostiques susceptibles d'influencer la survie de patients Tunisiens atteints de CCR MTS.

PATIENTS ET MÉTHODES

Cette étude a concerné 130 patients atteints de CCR histologiquement confirmés ayant des MTS synchrones (MS) ou métachrones (MM), colligés sur huit ans de Janvier 2000 à Décembre 2007 avec une mise à jour des dossiers en Novembre 2009. Nous avons recueilli, pour chaque patient, les différentes données épidémiocliniques, les résultats du bilan d'extension (radiographie thoracique +/- scanner thoracique, échographie +/- scanner abdomino-pelvien et taux sérique d'antigène carcino-embryonnaire : ACE) ; la classification de la maladie et le type anatomo-pathologique de la tumeur. Le protocole a comporté en cas de MTS résécable, une métastasectomie suivie d'une chimiothérapie (CT) ou une chimiothérapie première suivie de résection secondaire des MTS en cas de réponse à la CT. Les protocoles de chimiothérapie utilisés étaient : LV5FU2, FOLFOX4, FOLFIRI ou la capécitabine en monothérapie.

La SG a été calculée par la méthode de Kaplan-Meier, à partir du diagnostic jusqu'à la date des dernières nouvelles pour les malades présentant des MTS initiales et à partir de la date de rechute jusqu'à la date des dernières nouvelles pour les malades présentant des MM. La SG a été comparée en fonction de différents facteurs pronostiques : l'âge (\leq vs $>$ 40 ans), homme vs femme, la présentation de la maladie métastatique (MS vs MM), le délai de la rechute (\leq 1 vs $>$ 1 an), le siège colique vs rectal, le PS 0-1 vs 2-3, la leucocytose ($<$ vs $>$ 10000, le taux d'hémoglobine Hb (\leq vs $>$ 11 g/dl), le taux d'antigène carcinoembryonnaire ACE ($<$ vs $>$ 10 ng/ml), le nombre de sites métastatiques (site unique vs sites multiples), le site métastatique (foie seule vs extrahépatiques), la résection des localisations métastatiques (MTS réséquée vs MTS non réséquée). L'étude de la survie en fonction des facteurs pronostiques, a été réalisée selon le modèle de Cox pour l'analyse uni et multi-variée.

RÉSULTATS

Nous avons colligé 86 cas de MS (66%) et 44 cas (34%) de MM avec ou sans rechute locorégionale. L'âge moyen était de 55,5 ans (extrêmes de 14 à 81 ans) et le sex-ratio de 1,04. L'indice de performance status de l'OMS était de 0-1 dans 81,5%. Le primitif était colique chez 82 patients (63%) et rectal chez 48 (36,9%). Tous nos patients étaient porteurs d'un adénocarcinome lieberkhunien. Le taux d'ACE était augmenté dans 71% des cas. Le délai moyen de rechute

en cas de métastases métachrones était de 16 mois (tableau 1). Les localisations métastatiques sont détaillées dans le tableau 2.

Tableau 1 : Données descriptives des malades

Age moyen		55,5 ans
Sex-ratio		1,04
OMS (0-1)		81,5%
Localisation tumorale :	colique	63%
	rectale	36,9%
Adénocarcinome lieberkhunien		100%
Présentation de la maladie :	MS	66%
	MM et/ou RLR	34%
ACE	Augmenté	71%
	normal	29%

Tableau 2 : Localisations métastatiques

Siège	Nombre	Pourcentage
Foie	94	69,6
Poumon	31	23
Carcinome	22	16,3
Ganglions	18	13
	Inguinaux	6 cas
	Sus-claviculaires	6 cas
	Lomboartiques	6 cas
	Cerveaux/médiastinaux	1cas/1cas
Ovaire	13	9,6
Os	7	5
Cerveau	2	1,4
Surrénale	2	1,4
Peau	4	2,8
Sites métastatiques associés	60	46,1
Site métastatique unique	70	53,8
	Foie seul	55/70
	Poumon seul	6/70
	Carcinome seule	5/70
	Os seul	2/70
	Ovaire	1/70
	Ganglion seul	1/70

Cent dix huit patients ont été traités dont 79 ayant des MS et 39 des MM. Parmi eux, 15 patients (12,7%) ont eu une chirurgie initiale des MTS jugées résécables, hépatiques dans dix cas, ovariennes dans deux cas, pulmonaire dans un cas et péritonéale dans deux cas. Cette résection était de type R0 dans neuf cas. Les patients ayant des MTS jugées non résécables, ont reçu une CT palliative suivie chez 6 patients (5,8%) d'une résection secondaire des MTS, de type R0 dans 4 cas et R1 dans les 2 cas restants. Les protocoles de chimiothérapie de première ligne utilisés étaient le LV5FU2 (37 %), le FOLFIRI (33 %) et le FOLFOX (30 %). Cinquante neuf patients ont eu une CT 2ème ligne et 14 une CT de 3ème ligne.

Une radiothérapie palliative a été réalisée chez 15 patients, antalgique dans quatre cas et décompressive dans onze cas sur l'encéphale et le rachis.

La survie médiane des patients traités par CT sans chirurgie des MTS était de 19 mois, celle des patients ayant eu une résection (R0/R1) était de 40 mois, supérieure à 36 mois dans 50 % des cas. La SG de tous les patients était de 43%, 25,8% et 5 % à deux, trois et cinq ans (Figure 1). En analyse univariée (Tableau 3), les facteurs de bon pronostic étaient : un bon état général ($p=0,001$), un taux d'Hb $>11\text{g/dl}$ ($p=0,026$), un taux d'ACE $< 10\text{ ng/ml}$ ($p=0,018$) et une résection carcinologique des métastases ($p= 0,001$). En analyse multivariée (Tableau 4), les facteurs pronostiques favorables étaient : un bon état général ($p=0,012$) et un taux d'Hb $> 11\text{g/dl}$ ($p=0,046$).

Figure 1 : Survie globale des patients traités

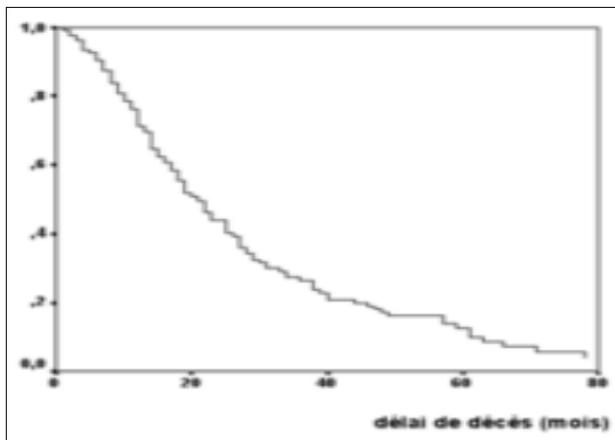


Tableau 3 : Facteurs pronostiques en analyse univariée

Paramètre	SG	p
Age	A 3 ans	0,62
	A 4 ans	
Sexe	40 ans	0,53
	>40 ans	
Présentation de la maladie	Masculin	0,58
	Féminin	
Délai de rechute	MS	0,52
	MM et/ou RLR	
Tumeur primitive	1an	0,38
	>1 an	
PS	Colon	0,001
	Rectum	
Taux des GB	PS (0-1)	0,99
	PS (2-3)	
Taux d'Hb	$<10^3/\text{ml}^3$	0,026
	$10^3/\text{ml}^3$	
Taux d'ACE	11g/dl	0,018
	>11g/dl	
Nombre de sites métastatiques	<10ng/ml	0,12
	10ng/ml	
Site métastatique	Site unique	0,42
	Sites multiples	
Résection des localisations métastatiques (R0/R1)	Foie seul	0,001
	Foie et/ou autres	
	Oui	0,001
	Non	

Tableau 4 : Facteurs pronostiques en analyse multivariée

Paramètre	Hazard-Ratio (IC à 95%)	p
PS	0,39 (0,37 – 6,3)	0,012
Taux d'Hb	1,7 (0,27 – 3,9)	0,046
Taux d'ACE	0,57 (0,3 – 3,3)	0,067
Résection des MTS	0,58 (0,51 – 1)	0,3

DISCUSSION

Dans notre série de 130 patients, la SG à 5 ans était de 5 %, meilleure (37%) chez les malades ayant eu une résection de leurs MTS vs 1% en l'absence de résection. Ces conclusions confirment le rôle fondamental de la résection des lésions métastatiques d'un CCR lorsqu'elles sont opérables ou le deviennent secondairement après réponse à la CT néoadjuvante [2, 4, 5, 6,7]. Nous avons retrouvé la valeur pronostique favorable d'un bon état général (PS 0-1) sur la survie comme dans d'autres études [8,9,10,11]. Ces conclusions ne sont pas confirmées par d'autres publications [12, 13].

Nous n'avons pas trouvé de différence entre les taux de SG des patients pour les groupes de patients ayant un taux de GB inférieur ou supérieur à 10000. Par contre, pour Köhne et al. [14], un taux de GB $< 10000/\text{ml}$ était un facteur prédictif pour une meilleure survie. Saltz et al. [7] avaient montré qu'un taux de GB < 8000 était un facteur prédictif d'une survie sans progression et d'une SG plus longues.

Plusieurs auteurs ont démontré qu'un taux d'Hb $\geq 11\text{ g/dl}$ était prédictif d'une longue survie [10, 15]. Ceci a été confirmé par notre étude.

Nous avons constaté qu'un taux d'ACE $\geq 10\text{ ng/ml}$ avait un impact négatif sur la survie.

Dans plusieurs publications, il existe une relation linéaire entre le taux d'ACE et la survie [12, 16]. Dans la série de l'AFC (Association française de chirurgie) [17], la survie à 5 ans pour un taux d'ACE inférieur à 5 ng/ml était de 30% alors qu'elle était de 18% pour un taux supérieur à 30 ng/ml. Plusieurs valeurs seuils ont été utilisées allant de 5 ng/ml à 1000 ng/ml [8, 16].

Un taux élevé de lactate déshydrogénase (LDH) et/ou de phosphatase alcaline (PAL) était fréquemment corrélé à un mauvais pronostic [8, 10, 15]. Nous n'avons pas étudié ces deux facteurs en raison de données non disponibles dans les dossiers.

Comme dans la série de Perez et al. [8], le siège de la tumeur primitive n'était pas un facteur influençant la SG chez nos patients. Les données de la littérature sont discordantes : plusieurs auteurs [16, 18] ont rapporté une meilleure survie en cas de localisation colique primitive par contre d'autres auteurs ont rapporté que la survie était meilleure pour les localisations rectales primitives [6].

Dans notre série, les taux de SG n'étaient pas statistiquement différents pour les malades présentant des MS ou des MM. Les mêmes constatations ont été rapportées par Sugihara et al. [19], Scheele et al. [20] et Gharbi O et al. [12]. Par contre, pour Beckurts et al. [21] et Van Ooijen et al. [22], les patients présentant des MS avaient une survie plus courte.

Un délai de rechute tardif (> 1 an) a été identifié comme un facteur prédictif d'une meilleure survie par plusieurs auteurs [16, 17], ceci n'a pas été confirmé dans notre série. Certains auteurs ont noté une meilleure survie pour des délais plus longs (24 à 30 mois) [23, 24].

Dans notre étude, la survie n'a pas varié d'une façon significative entre les patients qui avaient seulement une atteinte métastatique hépatique et ceux qui avaient d'autres MTS avec ou sans atteinte hépatique. Les mêmes résultats ont été rapportés par Perez et al. [8]. Cependant, la majorité des auteurs ont montré que l'association des MTS hépatiques avec d'autres localisations extra-hépatiques est un facteur pronostique péjoratif [10, 15, 21, 24].

Un site métastatique unique était identifié comme un facteur pronostique favorable par plusieurs auteurs [10, 15]. Ceci n'a pas été confirmé ni dans notre série ni dans celle de Perez et al. [8].

La SG est influencée par la taille des MTS hépatiques. Dans la série de l'AFC [17], le taux de survie à 5 ans passait de 29% pour une taille inférieure à 5 cm à 24% pour une taille supérieure à 5 cm ($p=0,0001$). Des résultats similaires ont été rapportés dans la plupart des études univariées [16,25]. Il en va de même pour le nombre des MTS avec une survie meilleure lorsqu'elles sont inférieures à quatre [16, 17, 25] bien que quelques études n'aient pas trouvé de différences [11, 26, 27]. La localisation uni ou bilobaire ne paraît pas avoir d'impact pronostique [17].

Pour les métastases hépatiques, la majorité des travaux avaient conclu que la résection des lésions secondaires hépatiques était un facteur pronostique assez important. La SG et la survie sans récurrence ne semblent pas dépendre du type de résection mais plutôt de son caractère complet et d'une marge suffisante.

Dans l'enquête de l'AFC [17], la survie à 5 ans passait de 30 à 15% et le taux de survie sans récurrence de 17 à 7% si la marge était supérieure ou inférieure à 1 cm. Toutefois le taux de survie à 5 ans lorsque la marge de résection était inférieure à 1 cm (15%) restait supérieur à celui des malades pour qui la résection a été incomplète (0%). L'impossibilité technique de disposer d'une marge supérieure à 1 cm

ne doit donc pas constituer une contre indication formelle à l'exérèse [18, 28].

Pour les métastases pulmonaires, McAfee MK et al. [29] ont montré qu'il n'existait aucune différence de survie entre les patients sans ou avec un site métastatique extra thoracique dès l'instant où ce site était contrôlé (30% vs 30,7%). Parmi ces sites extra thoraciques, le problème des MTS hépatiques a été particulièrement étudié. Plusieurs séries ont montré chez des malades opérés d'une double localisation, un taux de survie à 5 ans variant entre 11 et 68,6% ce qui confirme l'intérêt d'une approche agressive chez certains patients [9, 30, 31, 32]. En présence de MTS pulmonaires, plusieurs facteurs pronostiques ont été étudiés. Seul le caractère incomplet de l'exérèse était, pour tous les auteurs, un facteur de mauvais pronostic rendant inutile toute chirurgie d'exérèse qui ne pourrait pas être complète [9]. Pour nos patients, ceux dont les MTS ont été résectionnées avaient une meilleure survie ($p=0,001$).

L'analyse univariée nous a permis d'identifier quatre facteurs pronostiques indépendants un bon état général (indice de performance ≤ 1), un taux d'Hb >11g/dl, un taux d'ACE < 10 ng/ml et la résection des métastases. L'analyse multivariée nous a permis d'identifier seulement deux facteurs : le PS et le taux d'Hb. Dans la série du centre tunisien, Les facteurs pronostiques en analyse univariée étaient : le taux initial normal des antigènes carcinoembryonnaires (ACE) [$p < 0,01$], le bilan hépatique initial normal ($p < 0,001$), la réponse après trois cycles de chimiothérapie de première ligne ($p < 0,0005$) et la chirurgie des métastases hépatiques ($p < 0,05$). En analyse multivariée, seule la réponse après trois cycles de chimiothérapie ($p < 0,03$) était un facteur indépendant [12]. Dans la littérature d'autres facteurs indépendants ont été identifiés : le nombre de sites métastatiques, l'âge, les taux de : GB, de plaquettes et de LDH et les marges de résection saines. [2, 5, 7, 14,17]

CONCLUSION

Notre série confirme l'impact pronostique d'éléments cliniques-paracliniques simples tel que l'état général, un taux d'Hb supérieur à 11g/dl, ACE < 10 ng/ml et une résection carcinologique des MTS sur la survie de patients atteints d'un CCR métastatique.

Références

- Faivre J, Manfredi S, Bouvier AM. Epidemiology of colorectal cancer liver metastases. *Bull Acad Natl Med* 2004;187:815-23.
- 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.
- Adam R, Delvart V, Pascal G, 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.
- Bartlett DL, Chu E. Can metastatic colorectal cancer be cured? *Oncology (Williston Park)*. 2012;26:266-75.
- Douillard JY, Cunningham D, Roth AD, et al. Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: a multicentre randomised trial. *Lancet* 2000; 355:1041-7.
- Köhne CH, van Cutsem E, Wils J, et al. Phase III study of weekly high-dose infusional fluorouracil plus folinic acid with or without irinotecan in patients with metastatic colorectal cancer: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Gastrointestinal Group Study 40986. *J Clin Oncol* 2005; 23: 4856-65.
- Saltz LB, Cox JV, Blanke C, et al. For the Irinotecan Study Group. Irinotecan plus fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2000; 343: 905-14.
- Perez N, Tournigand C, Mabro M, et al. Survie à long terme des cancers colorectaux métastatiques sous chimiothérapie par 5-fluoro-uracile. *Rev Med Interne* 2004;25:124-128.
- Pop D, Venissac N, Leo F, Karimjee BS, Lopez S, Mouroux J. Surgical treatment of pulmonary metastases of colorectal cancer. Do the indications evolved? *Ann Chir*. 2004; 129: 589-95.
- Rougier P, Milan C, Lazorthes F, et al. Prospective study of prognostic factors in patients with unresected hepatic metastases from colorectal cancer. *Fondation Française de Cancérologie Digestive*. *Br J Surg* 1995;82:1397-400.
- Ng SL, Burns WI, Snyder RD, et al. A retrospective cohort study of metastatic colorectal cancer patients treated with oxaliplatin-based chemotherapy, with an exploratory analysis of changing serum carcinoembryonic antigen levels. *Asia Pac J Clin Oncol*. 2012;8:172-9.
- Gharbi O, Chabchoub I, Limam S et al. Facteurs pronostiques et survie des cancers colorectaux métastatiques au CHU de Sousse (Tunisie): étude comparative de deux périodes de traitement de 200 patients. *Bull Cancer* 2010;97: 445-51.
- Michel P, Roque I, Di Fiore F, et al. Colorectal cancer with non-resectable synchronous metastases: should the primary tumor be resected? *Gastroenterol Clin Biol*. 2004; 28:434-7.
- Köhne CH, Cunningham D, Di CF, et al. Clinical determinants of survival in patients with 5-fluorouracil based treatment for metastatic colorectal cancer: results of a multivariate analysis of 3825 patients. *Ann Oncol* 2002;13: 308-17.
- Saltz LB, Douillard JY, Pirotta N, et al. Irinotecan plus fluorouracil/Leucovorin for metastatic colorectal cancer. *A New Survival Standard*. *Oncologist* 2001; 6: 81-91.
- Younes RN, Rogakto A, Brenmam.MF. The influence of intra-operative hypotension and perioperative blood transfusion on disease free survival in patients with complete resection of colorectal liver metastases. *Ann Surg* 1991; 214: 107-113.
- Nordlinger B, Jaeck D, Gulguet M, Vaillant JC, Balladur P, Schaal JC. Résection chirurgicale des métastases hépatiques. Enquête de l'association française de chirurgie. In: *Traitement des métastases hépatiques des cancers colorectaux*. Springer-Verlag 1992; 141-159.
- Nordlinger B, Guiguet M, Vaillant JC, et al. Surgical resection of colorectal metastases to the liver. A prognostic scoring system to improve case selection based on 1568 patients. *Cancer* 1996;77:1254-62.
- Sugihara K, Hojo K, Moriya Y, Yamasaki S, Kosuge T, Takayama T. Pattern of recurrence after hepatic resection for colorectal metastases. *Br J Surg* 1993; 80:1032-5.
- Scheele J, Stang R, Altendorf-Hofmann A, Paul M. Resection of colorectal liver metastases. *World J Surg* 1995; 19: 59-71.
- Beckurts KTE, Hölscher AH, Thorban St, Bollschweiler E, Siewert JR. Significance of lymph node involvement at the hepatic hilum in the resection of colorectal liver metastases. *Br J Surg* 1997; 84: 1081-1084.
- Van Ooijen B, Wiggers T, Meijer S, et al. Hepatic resections for colorectal metastases in the Netherlands. A multi institutional 10-year study. *Cancer* 1992; 70: 28-34.
- Castaing D, Vinet E. Les clampages en chirurgie hépatiques. *J Chir* 2002; 139 :77-84.
- Yamamoto J, Shimada K, Kosuge T, Yamasaki S, Sakamoto M, Fukuda H. Factors influencing survival of patients undergoing hepatectomy for colorectal metastases. *Br J Surg* 1999; 86: 332-337.
- Ekberg H, Tranberg KG, Andersson R, et al. Determinants of survival in liver resection for colorectal secondaries. *Br J Surg* 1986;73:727-31.
- Butler J, Attiyeh FF, Daly JM. Hepatic resection for metastases of the colon and rectum. *Surg Gynecol Obstet* 1986; 162 : 109-113.
- Fortner JG, Silva JS, Golbey RB, Cox EB, Maclean BJ. Multivariate analysis of a personal series of 247 consecutive patients with liver metastases from colorectal cancer. *Ann Surg*. 1984; 199: 306-316.
- Elias D, Cavalcanti A, Sabourin JC, Pignon JP, Ducreux M, Lasser PH. Results of 136 curative hepatectomies with a safety margin of less than 10 mm for colorectal metastases. *J Surg Oncol* 1998 ; 69 : 88-93.
- McAfee MK, Allen MS, Trastek VF, Ilstrup DM, Deschamps C, Pairolero PC. Colorectal lung metastases: results of surgical excision. *Ann Thorac Surg* 1992; 53: 780-5.
- Pfannschmidt J, Muley T, Hoffmann H, Dienemann H. Prognostic factors and survival after complete resection of pulmonary metastases from colorectal carcinoma: experiences in 167 patients. *J Thorac. Cardiovasc Surg* 2003; 126: 732-9.
- Regnard JF, Grunenwald D, Spaggiari L, et al. Surgical treatment of hepatic and pulmonary metastases from colorectal cancers. *Ann Thorac Surg* 1998; 66: 214-9.
- Saito Y, Omiya H, Kohno K, et al. Pulmonary metastasectomy for 165 patients with colorectal carcinoma: a prognostic assessment. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002; 124: 1007-13.