

Lifarmeinvörp frá krabbameini í ristli og endaparmi

Yfirlitsgrein um skurðmeðferð

Ágrip

Tómas Guðbjartsson¹,

Jónas Magnússon^{2,3}

Lifarmeinvörp eru tíður fylgifyskur krabbameina í ristli og endaparmi. Í vissum tilvikum er hægt að lækna slík meinvörp með skurðaðgerð. Í þessari yfirlitsgrein er greint frá bættum árangri lifrarskurðaðgerða og hvernig best er að velja sjúklinga sem hafa gagn af slíkri skurðaðgerð.

Inngangur

Krabbamein í ristli og endaparmi var þriðja algengasta krabbameinið á Íslandi á árunum 1995-1999 hjá báðum kynjum. Árlega greinast um það bil 110 einstaklingar með sjúkdóminn og tæplega helmingur þeirra deyr af völdum hans (1). Við greiningu eru 10-25% sjúklinganna með meinvörp í lifur (synchronous metastases). Síðar bætast 30-40% sjúklinga í þennan hóp (metachronous metastases) (2-8) en án meðferðar lifa flestir þessara sjúklinga í kringum hálf ári og fáir lengur en tvö ár (2,9-11). Krabbameinslyfjameðferð lengir líf sjúklinga með lifarmeinvörp, en þó aðeins upp að vissu marki og ekki er hægt að búast við lækningu nema í algerum undantekningartilvikum (12-16). Engu að síður hafa krabbameinslyf hlutverki að gegna sem líknandi meðferð og sama á við um geisla- og frystimeðferð (cryo-surgery) (19-23).

Lifrarúrnám sem læknanadi meðferð

Brottnám lifrarmeinvörpa með skurðaðgerð, eða svokallað lifrarúrnám (resection), er á hinn bóginn vel rannsökuð meðferð með talsverðum möguleika á lækningu. Í dag eru skráðar í gagnabönkum líf-vísindagreina (Medline) 25 afturvirkar rannsóknir, með að minnsta kosti 100 sjúklingum hver, sem gengist hafa undir lifrarúrnám vegna meinvörpa í kjölfar ristil- og endaparmskrabbameins. Samtals náðu rannsóknirnar til rúmlega 7000 sjúklinga og fimm ára lífshorfur þeirra voru 29% (miðtala, bil 22-43%) og skurðdauði 3,3% (dauði innan 30 daga eftir aðgerð) (miðtala, bil 0-6%) (24-49). Ein rannsóknanna tók til 24 bandarískra sjúkrahúsa og 859 sjúklinga sem gengust undir lifrarúrnám á árunum 1948-1984. Fimm ára lífshorfur reyndust 32% og sjúkdómsfrí fimm ára lifun 24% (25), en síðarnefnda talan er víða notuð sem mælikvarði á fjölda þeirra sem læknað eftir lifrarúrnám (50). Stærsta rannsóknin er frá Memory Sloan-Kettering Cancer Center í New York. Þar var framkvæmd 1001 aðgerð á 13 árum, með 37% fimm ára og 22% 10 ára

ENGLISH SUMMARY

Guðbjartsson T, Magnússon J

Colorectal liver metastasis. An evidence based review on surgical treatment

Læknablaðið 2001; 87: 609-12

Liver metastases are common in patients with colorectal cancer, liver resection being the only well documented curative treatment. In this evidence based review, improved results after liver resection are presented and stated how patients are best selected for surgery using specific selection criteria.

Key words: colorectal liver metastasis, liver resection, review.

Correspondence: Tómas Guðbjartsson. E-mail: tomas.gudbjartsson@lund.mail.telia.com

lífshorfum (miðtölur) (46). Í sænskri rannsókn með 111 sjúklingum voru fimm ára lífshorfur heldur lakari en í bandarísku rannsóknunum sem nefndar voru áður, eða 25% (48). Engin rannsóknanna 25 sem nefndar voru hér á undan voru slembaðar og vel skilgreindur viðmiðunarhópur því ekki til staðar. Engu að síður er ljóst að árangur eftir lifrarúrnám er miklu betri en þar sem engin meðferð eða eingöngu krabbameinslyfjameðferð er veitt (11,12,16,39).

Lifrarúrnám er því fýsilegur kostur í völdum tilfellum en er þó ekki lækning fyrir alla sjúklinga sem hún er reynd á. Lífunartölurnar eftir skurðaðgerð gefa til kynna að meirihluti sjúklinga deyi innan fárra ára frá aðgerð og alvarlegir fylgikvillar eins og sýkingar, blæðingar og lifrabílnar eru fylgifyskur aðgerðar. Ábending fyrir aðgerð er því ekki fyrir hendi nema ákveðnum ströngum skilmerkjum sé fullnægt. Ef þeim er ekki fylgt er lifrarúrnám ekki möguleg læknanadi aðgerð.

Val á sjúklingum fyrir lifrarúrnám

Til þess að vanda sem best valið á sjúklingum fyrir lifrarúrnám er hægt að kanna forspárþætti lífshorfa. Á síðustu 20 árum hafa birst 29 rannsóknir þar sem litið er sérstaklega á forspárþætti lífshorfa í þessum hópi sjúklinga (28-32,34,35,40,41,43,46-49,51-65). Rannsóknirnar eru allar afturskyggjar en að öðru

¹Hjarta- og lungnaskurðeild Háskólasjúkrahússins í Lundi.
²handlækningadeild Landspítala Hringbraut,
³læknadeild Háskóla Íslands.
Bréfaskipti, fyrirspurnir: Tómas Guðbjartsson, Algskyttevägen 37, S 226 53 Lund, Sverige. Netfang: tomas.gudbjartsson@lund.mail.telia.com

Lykilord: lifarmeinvörp, lifrarúrnám, yfirlitsgrein.

leyti eru þær mismunandi að gæðum, ekki síst hvað varðar fjölda sjúklinga og tölfræðilega úrvinnslu. Sumir forspárþættir hafa reynst veigameiri en aðrir. Þegar litið er á sex stærstu rannsóknirnar, sem allar eru með yfir 200 sjúklingum og tölfræðileg úrvinnsla gerð með fjölbreytugreiningu, kemur í ljós að eftirfarandi þættir reyndust sjálfstæðir/óháðir áhættuþættir í þeim öllum: 1. krabbamein staðbundið í lifur (það er ekki vöxtur utan lifrar); 2. útbreiðsla/dreifing æxlisins innan lifrar; 3. stærð og 4. fjöldi meinvarpa í lifur. Í fjórum rannsóknanna reyndust horfur síðri við lifrarmeinvörp sem greinast samtímis frumæxlinu og þar sem stuttur tími líður frá greiningu frumæxlis og meinvarps í lifur. Einnig eru lífshorfur taldar verri, komi í ljós við aðgerð að frumæxli hafi sáð sér í eitla í garnahengi (stig Dukes C) og ef CEA (carcinoembryonic antigen) mælist hátt í sermi. Aðrar rannsóknir hafa þó ekki getað staðfest þetta og sennilega eru síðastnefndu þættirnir ekki eins sterkir forspárþættir og þeir fjórir fyrstnefndu (30,51,56,57,59).

Aldur og kyn hafa óverulega þýðingu hvað varðar lífshorfur sjúklinga eftir skurðaðgerð. Hins vegar eru krabbameinsfrjár skurðbrúnir eftir lifraraðgerð mikilvægar og í mörgum rannsóknum er miðað við yfir 10 mm til að telja megi lifraraðgerðina mögulega læknaði (25,30,31,57,59,46,47). Svokölluð útskotsæxli (satellite lesions) í lifrinni eru einnig slæmt teikn og benda til dreifingar krabbameinsins innan lifrarinnar (29-31).

Áðurnefnda rannsókn frá Memory Sloan Kettering Cancer Center verður að telja þýðingarmestu rannsóknina í þessu sambandi, bæði vegna fjölda sjúklinga og hversu vel rannsóknin er uppbyggð (46). Þar er stungið upp á stigakerfi (Clinical Score System) til þess að velja út sjúklinga fyrir lifraruðráð. Kerfið byggir á sex þáttum sem hver vegur eitt stig. Þættirnir eru: 1. ifarandi krabbameinsvöxtur utan lifrar; 2. ristilæxli sem sáð hefur sér í garnahengiseitla; 3. innan við 12 mánuðir líða frá greiningu lifrarmeinvörps og frumæxlis í ristli; 4. fjöldi lifrarmeinvarpa er meira en eitt; 5. stærsta lifrarmeinvarp er yfir 5 cm og 6. CEA er yfir 200 ng/ml. Niðurstaðan var sú að horfur sjúklinga með færri en tvö stig voru góðar eftir skurðaðgerð en enginn með fleiri en fimm stig læknaðist (46). Svipuðu stigakerfi hefur verið lýst í að minnsta kosti þremur öðrum rannsóknum (34,47,59).

Frábendingar lifraruðráðs

Meinvörp annars staðar en í lifur, þar á meðal í svokölluðu lifrabandi (hepatic ligament), eru frábending lifraruðráðs (31,46-49). Útbreiðsla krabbameinsins innan lifrar hefur einnig þýðingu. Sænsk rannsókn sýndi 22% fimm ára lífshorfur við meinvörp sem náðu til innan við 25% lifrarinnar en 0% fimm ára lifun ef meira en helmingur lifrarinnar

var undirlagður (7). Í flestum rannsóknum virðast lífshorfur lakari ef meinvörp í lifur eru fleiri en þrjú (3,25,40,47,51,53,61). Nýlegar rannsóknir hafa þó ekki getað staðfest þetta. Auk þess eru fjölmörg dæmi um sjúklinga með fleiri en fjögur meinvörp, jafnvel í báðum lifrablöðum, sem eru á lífi mörgum árum eftir aðgerð (30,31,48,55). Því getur orkað tvímælis að neita sjúklingi, sem hefur mörg skurðtæk lifrarmeinvörp, um lifraruðráð enda þótt búast megi við að lífshorfur séu lakari en hjá sjúklingum með færri en þrjú lifrarmeinvörp.

Endurtekið lifraruðráð

Eftir lifraruðráð fá 50-70% sjúklinganna endurvakinn sjúkdóm, oftast að nýju í lifur (29,66-68). Ekki hefur tekist að sýna fram á sannfærandi aukningu í lifun með því að bæta við krabbameinslyfjum fyrir eða eftir lifraraðgerðina (adjuvant), hvort sem um er að ræða staðbundna (intrahepatic/intraportal) eða hefðbundna krabbameinslyfjameðferð (3,25,48,54,69). Endurtekið lifraruðráð kemur til greina ef meinvörp eru bundin við lifur (20-30% sjúklinganna) (34,68,70,71). Árangur er oft góður en í samtals 24 rannsóknum gekkst 191 sjúklingur undir endurtekið lifraruðráð með 1,2% skurðdauða og 26% fimm ára lifun (71,74).

Önnur meðferðarúrræði

Þegar meinvörp ristil- og endaþarmskrabbameina greinast er meirihluti þeirra (þrjú fjórðu) óskurðtækur (71,72). Í völdum tilvikum hefur verið reynt að gefa krabbameinslyf og freista þess að fá óskurðtæk lifrarmeinvörp til að skreppa saman þannig að þau verði skurðtæk. Bismut og félagar lýstu nýlega marktækri stíglækkun (downstaging) hjá 16% af 330 sjúklingum með óskurðtæk lifrarmeinvörp. Meðferðin samanstóð af 5-Fu og oxaliplatíni og 53 þessara sjúklinga gengust undir lifraruðráð með 40% fimm ára lifun (73). Niðurstöður sem þessar vekja vonir um bættan árangur eftir skurðaðgerðir en fleiri rannsóknir eru nauðsynlegar áður en hægt er að beita slíkri meðferð í stórum stíl.

Svipað á við um frystimeðferð þar sem æxlið er fryst staðbundið í lifur (*in situ*), en slík meðferð kemur fyrst og fremst til greina við óskurðtæk lifrarmeinvörp (19-23). Í rannsókn Ravikumar og félaga lifðu 28% af 32 sjúklingum tveimur árum eftir frystimeðferð (20). Aðeins ein rannsókn er framskyggn og slembuð þar sem frystimeðferð er borin saman við lifraruðráð. Í þessari tiltölulega litlu rannsókn reyndust sjúklingar sem fengu frystimeðferð ($n=63$) hafa betri lífshorfur en þeir sem gengust undir hefðbundna skurðmeðferð ($n=60$), eða 44% miðað við 36% fimm ára lifun (21). Fleiri rannsóknir þarf þó til áður en hægt er að mæla með frýstingu sem fyrstu meðferð skurðtækra lifrarmeinvarpa.

Lokaorð

Erfitt er að segja til um nákvæmlega hversu margir sjúklingar hér á landi þarfnast lifrarúrnáms vegna lifrarmeinvarpa, ristil- og endaparmskrabbameins. Nútíma tækni í skurðlækningum og gjörgæslu gerir kleift að fjarlægja allt að 80% lifrarinnar með skurðdaða undir 5% (25,30,31,46-48,55,59). Gera má ráð fyrir að 10-30% af lifrarmeinvörpum frá krabbameini í ristli og endaparmi séu skurðtæk ef atriðin að ofan eru höfð til hliðsjónar við val á sjúklingum fyrir skurðaðgerð (68,71-73). Á Íslandi greinast árlega 110 sjúklingar með krabbamein í ristli og endaparmi. Því gætu 10 til 12 sjúklingar á ári komið til greina fyrir lifrarúrnám og af þeim gætu þrír til fjórir læknað, sé miðað við ofanefndar lifunartölur eftir skurðaðgerð. Staðreyndin er sú að örfáir þessara sjúklinga gangast undir lifrarúrnám hér á landi. Þess vegna er mikilvægt að koma þeim skilaboðum til lækna að árangur eftir lifrarúrnám fer batnandi og full ástæða er til að rannsaka sjúklinga með lifrarmeinvörp nánar með lifrarskurðaðgerð í huga.

Þakkir

Roland Anderson prófessor og yfirlæknir við skurðeild Háskólasjúkrahússins í Lundi fær sérstakar þakkir fyrir yfirllestur greinarinnar og ábendingar.

Heimildir

1. Skýrsla 2000. Ársskýrsla Krabbameinsfélags Íslands lögð fram á aðalfundi 6. Maí 2000. Reykjavík: Krabbameinsfélag Íslands; 2000.
2. Bengmark S, Hafström L. The natural history of primary and secondary malignant tumors of the liver: I. The prognosis for patients with hepatic metastases from colonic and rectal carcinoma by laparotomy. *Cancer* 1969; 23: 198-202.
3. 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. I. Treatment by hepatic resection. *Ann Surg* 1984; 199: 306-16.
4. Kemeny N, Schneider A. Regional treatment of hepatic metastases and hepatocellular carcinoma. *Curr Probl Cancer* 1989; 13: 199-283.
5. Welch JP, Donaldsson GA. The clinical correlation of an autopsy study of recurrent colorectal cancer. *Ann Surg* 1979; 189: 496-500.
6. Pestana C, Reitemeier RJ, Moertel CG. The natural history of carcinoma of the colon and rectum. *Am J Surg* 1964; 108: 826-9.
7. Ekberg H, Tranberg KG, Andersson R, Lundstedt C, Hagerstrand I, Ranstam J, et al. Pattern of recurrence in liver resection for colorectal secondaries. *World J Surg* 1987; 11: 541-7.
8. Bozzetti F, Doci R, Bignami P, Morabito A, Gennari L. Patterns of failure following surgical resection of colorectal cancer liver metastases. Rational for a multimodal approach. *Ann Surg* 1987; 205: 264-70.
9. Jaffe BM, Donegan WL, Watson F, Spratt JS Jr. Factors influencing survival in patients with untreated hepatic metastases. *Surg Gyn Obstet* 1968; 127: 1-11.
10. Bengtsson G, Carlsson G, Hafström L, Jonsson PE. Natural history of patients with untreated liver metastases from colorectal cancer. *Am J Surg* 1981; 141: 586-9.
11. Fong Y, Kemeny N, Paty P, Blumgart LH, Cohen AM. Treatment of colorectal cancer: hepatic metastasis. *Semin Surg Oncol* 1996; 12: 219-52.
12. Leichman CG, Fleming TR, Muggia FM, Taingen CM, Ardalén B, Doroshow JH, et al. Phase II study of fluorouracil and its modulation in advanced colorectal cancer: a Southwest Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1995; 13: 1303-11.
13. Levi F, Zidani R, Misset JL. Randomized multicenter trial of chemotherapy with oxaliplatin, fluorouracil, and folinic acid in metastatic colorectal cancer. *International Organization for Cancer Chronotherapy. Lancet* 1997; 350: 681-6.
14. Kemeny MM, Goldberg D, Beatty D, Blayney D, Browning S, Doroshow J, et al. Results of a prospective randomized trial of continuous regional chemotherapy and hepatic resection as treatment of hepatic metastases from colorectal primaries. *Cancer* 1986; 57: 492-8.
15. Reappraisal of hepatic arterial infusion in the treatment of nonresectable liver metastases from colorectal cancer. *Meta-Analysis Group in Cancer. J Natl Inst* 1996; 88: 252-8.
16. Cunningham D, Pyrhonen S, James RD. Randomised trial of irinotecan plus supportive care versus supportive care alone after fluorouracil failure for patients with metastatic colorectal cancer. *Lancet* 1998; 352: 1413-8.
17. Mohiuddin M, Chen E, Ahmad N. Combined liver radiation and chemotherapy for palliation of hepatic metastases from colorectal cancer. *J Clin Oncol* 1996; 14: 722-8.
18. Holt RW, Nauta RJ, Lee TC, Heres EK, Dritschilo A, Harter KW, et al. Intraoperative interstitial radiation therapy for hepatic metastases from colorectal carcinomas. *Am Surg* 1988; 54: 231-3.
19. Morris DL, Ross WB. Australian experience of cryoablation of liver tumors: metastases. *Surg Oncol Clin N Am* 1996; 5: 391-7.
20. Ravikumar TS, Kane R, Cady B, Jenkins R, Clouse M, Steele GJ. A 5-year study of cryosurgery in the treatment of liver tumors. *Arch Surg* 1991; 126: 1520-3.
21. Korpan NN. Hepatic cryosurgery for liver metastases. Longterm follow-up. *Ann Surg* 1997; 225: 193-203.
22. Adam R, Akpınar E, Johann M, Kunstlinger F, Majno P, Bismuth H. Place of cryosurgery in the treatment of malignant liver tumors. *Ann Surg* 1997; 63: 63-8.
23. Tandan VR, Harmantas A, Gallinger S. Long-term survival after hepatic cryosurgery versus surgical resection for metastatic colorectal carcinoma: a critical review of the literature. *Can J Surg* 1997; 40: 175-81.
24. Adson MA, van Heerden JA, Adson MH, Wagner JS, Ilstrup DM. Resection of hepatic metastases from colorectal cancer. *Arch Surg* 1984; 119: 647-51.
25. Huges KS, Simon R, Songhorabodi S, Adson MA, Ilstrup DM, Fortner JG, et al. Resection of the liver for colorectal carcinoma metastases: a multi-institutional study of patterns of recurrence. *Surgery* 1988; 100: 278-88.
26. Schlag P, Hohenberger P, Herfarth C. Resection of liver metastases in colorectal cancer. Competitive analysis of treatment results in synchronous versus metachronous metastases. *Eur J Surg Oncol* 1990; 16: 360-5.
27. Ringe B, Bechstein WO, Raab R, Meyer HJ, Pichlmayr R. Leberresektionen bei 157 Patienten mit colorectalen Metastasen. *Chirurg* 1990; 61: 272-9.
28. Doci R, Gennari L, Bignami P, Montalto F, Morabito A, Bozzetti F. One hundred patients with hepatic metastases from colorectal cancer treated by resection: analysis of prognostic determinants. *Br J Surg* 1991; 78: 797-801.
29. Scheele J, Stangl R, Altendorf-Hofman A, Gall FP. Indicators of prognosis after hepatic resection for colorectal secondaries. *Surgery* 1991; 110: 13-29.
30. Rosen CB, Nagorney DM, Taswell HF, Helgeson SL, Ilstrup DM, van Heerden JA, et al. Perioperative blood transfusion and determinants of survival after liver resection for metastatic colorectal carcinoma. *Ann Surg* 1992; 216: 493-504.
31. Scheele J, Stangl R, Altendorf-Hofman A, Paul M. Resection of colorectal liver metastases. *World J Surg* 1995; 19: 59-71.
32. Doci R, Bignami P, Montalto F, Gennari L. Prognostic factors for survival and disease-free survival in hepatic metastases from colorectal cancer treated by resection. *Tumori* 1995; 81: 143-6.
33. Jaeck D, Bachellier P, Weber JC, Mourad M, Walf P, Boudjema K. Surgical treatment of synchronous hepatic metastasis of colorectal cancers. Simultaneous or delayed resections? *Ann Chir* 1996; 50: 507-12.
34. 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: 1254-62.
35. Taylor M, Forster J, Langer B, Taylor BR, Greig PD, Mahut C. A study of prognostic factors for hepatic resection for colorectal metastases. *Am J Surg* 1997; 173: 467-71.
36. Nadig DE, Wade TP, Fairchild RB, Virgo KS, Johnson FE.

- Major hepatic resection. Indications and results in a national hospital system from 1988 to 1992. *Arch Surg* 1997; 132: 115-9.
37. Jenkins LT, Millikan KW, Bines SD, Staren ED, Doolas A. Hepatic resections for metastatic colorectal cancer. *Am Surg* 1997; 63: 605-10.
 38. Beckurts KT, Holscher AH, Thorban S, 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: 1081-4.
 39. Rees M, Plant G, Bygrave S. Late results justify resection for multiple hepatic metastases from colorectal cancer. *Br J Surg* 1997; 84: 1136-40.
 40. Bakalakos EA, Kim JA, Young DC, Martin EW Jr. Determinants of survival following hepatic resection for metastatic colorectal cancer. *World J Surg* 1998; 22: 399-404.
 41. Elias D, Cavalcanti A, Sabourin JC, Lassau N, Pignon JP, Ducreux M, et al. Resection of liver metastases from colorectal cancer: the real impact of surgical margin. *Eur J Surg Oncol* 1998; 24: 174-9.
 42. Hardy KJ, Fletcher DR, Jones RM. One hundred liver resections including comparison to non-resected liver-mobilized patients. *Aust N Z J Surg* 1998; 68: 716-21.
 43. Ambiru S, Miyazaki M, Isono T, Ito H, Nakagawa K, Shimizu H, et al. Hepatic resections for colorectal metastases: analysis of prognostic factors. *Dis Col Rectum* 1999; 42: 632-9.
 44. Harmon KE, Ryan JA Jr, Biehl TR, Lee FT. Benefits and safety of hepatic resection for colorectal metastases. *Am J Surg* 1999; 177: 402-4.
 45. Bradley AL, Chapman WC, Wright JK, Marsh JW, Geevarghese S, Blair KT, et al. Surgical experience with hepatic colorectal metastasis. *Am Surg* 1999; 65: 560-6.
 46. 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: 309-29.
 47. Iwatsuki S, Dvorchik I, Madariaga JR, Marsh JW, Dodson F, Bonham AC, et al. Hepatic resection for metastatic colorectal adenocarcinoma: a proposal of a prognostic scoring system. *J Am Coll Surg* 1999; 189: 291-9.
 48. Ohlsson B, Stenram U, Tranberg KG. Resection of colorectal liver metastases: 25-year experience. *World J Surg* 1998; 22: 268-76.
 49. Seifert JK, Bottger TC, Weigel TF, Gonner U, Junginger T. Prognostic factors following liver resection for hepatic metastases from colorectal cancer. *Hepatogastroenterology* 2000; 47: 239-46.
 50. Jamison RL, Donohue JH, Nagorney DM, Rosen CB, Harmsen WE, Ilstrup DM. Hepatic resection for metastatic colorectal cancer results in cure for some patients. *Arch Surg* 1997; 132: 505-10.
 51. Foster JH. Survival after liver resection for secondary tumors. *Am J Surg* 1978; 135: 389-94.
 52. Butler J, Attiyeh FF, Daly JM. Hepatic resection for metastases of the colon and rectum. *Surg Gynecol Obstet* 1986; 162: 109-13.
 53. Ekberg H, Tranberg KG, Anderson R, Lundstedt C, Hägerstrand I, Ranstam J, et al. Determinants of survival in liver resection for colorectal secondaries. *Br J Surg* 1986; 73: 727-31.
 54. Iwatsuki S, Esquivel CO, Gordon RD, Starzl TE. Liver resection for metastatic colorectal cancer. *Surgery* 1986; 100: 804-10.
 55. Nordlinger B, Quilichini MA, Parc R, Hannoun L, Delva E, Huguet C. Hepatic resection for colorectal liver metastases. Influence on survival of preoperative factors and surgery for recurrences in 80 patients. *Ann Surg* 1987; 205: 256-63.
 56. Younes RN, Rogato A, Brennan MF. The influence of intraoperative hypotension and perioperative blood transfusion on disease-free survival in patients with complete resection of colorectal liver metastases. *Ann Surg* 1991; 214: 107-13.
 57. Cady B, Stone MD, McDermott WV Jr, Jenkins RL, Bothe A, Lavin PT, et al. Technical and biological factors in disease-free survival after hepatic resection for colorectal cancer metastases. *Arch Surg* 1992; 127: 561-8.
 58. Ooijen B, Wiggers T, Meijer S, Heijde MN, Slooff MJH, van der Velde CJH. Hepatic resections for colorectal metastases in the Netherlands. *Cancer* 1992; 70: 28-34.
 59. Gayowski TJ, Iwatsuki S, Madariaga JR, Selby R, Todo S, Irish W, et al. Experience in hepatic resection for metastatic colorectal cancer: analysis of clinical and pathological risk factors. *Surgery* 1994; 116: 703-10.
 60. Seifert JK, Junginger T. Resection of liver metastases of colorectal tumors. A uni- and multivariate analysis of prognostic factors. *Langenbecks Arch Chir* 1996; 381: 187-200.
 61. Wanebo HJ, Chu QD, Vezeridis MP, Soderberg C. Patient selection for hepatic resection of colorectal metastases. *Arch Surg* 1996; 131: 322-9.
 62. Wang JY, Chiang JM, Jeng LB, Changchien CR, Chen JS, Hsu KC. Resection of liver metastases from colorectal cancer: are there any truly significant clinical prognosticators? *Dis Colon Rectum* 1996; 39: 847-51.
 63. D'Angelica M, Brennan MF, Fortner JG, Cohen AM, Blumgart LH, Fong Y. Ninety-six five year survivors after liver resection for metastatic colorectal cancer. *J Am Coll Surg* 1997; 185: 554-9.
 64. Jaeck D, Bachellier P, Guiguet M, Boudjema K, Vaillant JC, Balladur P, Nordlinger B. Long-term survival following resection of colorectal hepatic metastases. Association Francaise de Chirurgie. *Br J Surg* 1997; 84: 977-80.
 65. Cady B, Jenkins RL, Steele GD Jr, Lewis WD, Stone MD, McDermott WV, et al. Surgical margin in hepatic resection for colorectal metastasis: a critical and improvable determinant of outcome. *Ann Surg* 1998; 227: 566-71.
 66. Holm A, Bradley E, Aldrete JS. Hepatic resection of metastases from colorectal carcinoma. Morbidity, mortality, and pattern of recurrence. *Ann Surg* 1989; 209: 428-34.
 67. Lise M, Da Pian PP, Nitti D, Pilati PL. Colorectal metastases to the liver: present results and future strategies. *J Surg Oncol Suppl* 1991; 2: 69-73.
 68. Pedersen IK, Burcharth F, Roikjaer O, Baden H. Resection of liver metastases from colorectal cancer. Indications and results. *Dis Col Rectum* 1994; 37: 1078-82.
 69. O'Connell MJ, Adson MA, Schutt J, Rubin J, Moertel CG, Istrupu DM. Clinical trial of adjuvant chemotherapy after surgical resection of colorectal cancer metastatic to the liver. *Mayo Clin Proc* 1985; 60: 517-20.
 70. Fernandez-Trigo V, Shamsa F, Sugarbaker PH, and other members of the Repeat Hepatic Resection Registry. Repeat liver resections from colorectal metastasis. *Surgery* 1995; 117: 296-304.
 71. Wagner JS, Adson MA, Van Heerden JA, Adson MH, Ilstrup DM. The natural history of hepatic metastases from colorectal cancer. *Ann Surg* 1984; 199: 502-8.
 72. Scheele J, Stangl R, Altendorf-Hofmann A. Hepatic metastases from colorectal carcinoma: impact of surgical resection on the natural history. *Br J Surg* 1990; 77: 1241-6.
 73. Bismuth H, Adam R, Levi F, Farabos C, Waechter F, Castaing D, et al. Resection of nonresectable liver metastases from colorectal cancer after neoadjuvant chemotherapy. *Ann Surg* 1996; 224: 509-20; discussion 520-2.
 74. Neeleman N, Andersson R. Repeated liver resection for recurrent liver cancer. *Br J Surg* 1996; 83: 893-901.