

대장 직장암에서 발생한 간전이 절제후 예후인자 분석

연세대학교 의과대학 외과학교실

박재균 · 김남규 · 이강영 · 이우정 · 김병로 · 손승국 · 민진식

Prognostic Factors Affecting Survival Rate Following Hepatic Resection for Metastatic Colorectal Cancer

Jae Kun Park, M.D., Nam Kyu Kim, M.D., Kang Young Lee, M.D., Woo Jung Lee, M.D., Byung Ro Kim, M.D., Seung Kook Sohn, M.D. and Jin Sik Min, M.D.

Purpose: Hepatic resection for metastatic colorectal cancer has recently become a widely acceptable treatment modality due to its low surgical mortality and the significant improvement of 5 year survival rates seen after resection. However the use of this treatment modality remains controversial. The aim of study was to assess the survival benefits in patients who had undergone a hepatic resection for metastatic colorectal cancer as well as to determine the prognostic factors. **Methods:** A retrospective study was conducted of 94 patients who had undergone curative hepatic resection for synchronous or metachronous metastatic colorectal cancer at Department of Surgery, Yonsei University College of Medicine, between June 1989 and June 2000. Cases demonstrating extrahepatic metastasis at the time of initial surgery were excluded. The survival rate was calculated using the Kaplan-Meier and Cox regression hazard model. The mean follow up period was 35 months.

Results: There were 58 (61.7%) and 36 (38.3%) cases of synchronous and metachronous metastasis, respectively. The 5 year survival rate was shown to be significantly lower in patients with more than 3 metastases ($P=0.05$), 4 or more regional lymph node metastases in primary colorectal cancer ($P=0.02$), bilobar metastasis ($P=0.002$), extra hepatic recurrence ($P=0.03$) and recurrence within 1 year after hepatic resection ($P=0.001$). Bilobar metastasis ($P=0.004$) and recurrence within 1 year ($P=0.001$) has been demonstrated independent factor for 5 year survival. The overall 5 year survival rate was 30.4%.

Conclusion: Patients with multiple, bilobar hepatic metastasis demonstrated a poor survival rate. Extrahepatic recur-

rence within 1 year following hepatic resection was also related with a poor outcome. Therefore, in patients with poor prognostic factors, curative surgical resection accompanied by a multimodality treatment is necessary for the improvement of survival. (*J Korean Surg Soc* 2001;61:583-587)

Key Words: Hepatic resection, Metastatic colorectal cancer, Prognostic factors

중심 단어: 간절제, 대장 직장암의 전이, 예후인자

Department of Surgery, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

서 론

대장 및 직장암에서 발생하는 간 전이는 환자의 예후에 영향을 미치는 중요한 인자로서 외과적 절제술을 시행한 후 5년 생존율이 약 20~40%로 보고되고 있으며,⁽¹⁻⁴⁾ 수술 사망률은 약 5% 이하로 보고되고 있다.^(3,5,6) 치료를 시행하지 않은 간전이는 약 6개월에서 12개월의 생존율을 보이고 있으며 외과적 절제가 동반되지 않은 항암치료의 생존율은 12개월에서 18개월로 알려져 있다.⁽⁷⁻¹⁰⁾ 이러한 이유로 현재 간전이의 외과적 절제는 표준치료 방법으로 자리잡고 있다. 그러나 간전이의 외과적 절제는 다양한 임상적, 병리적 인자를 고려하여 시행되고 있으며, 예후인자를 평가하려는 연구는 지속적으로 이루어져 왔으나, 그 결과는 보고마다 차이를 보이고 있다.^(2,4,11-15) 일반적으로 알려진 간전이의 예후인자로는 동시성과 이시성 여부, 성별, 나이, 원발암의 위치, Dukes stage, 전이의 개수, 크기, 절제연, 혈관침윤의 유무, 전이의 위치, 림프절 전이의 유무, 양쪽엽의 전이 등이 알려져 있다. 이와같은 인자가 많을수록 환자의 예후는 불량하며, 간 전이의 절제가 불가능하거나, 절제후의 예후도 불량하여 외과적 치료대신 다른 대체요법을 주장하는 연구결과도 보고되고 있다.⁽³⁾ 이에 저자는 본원에서 대장 직장암의 간 전이 절제술을 시행한 후 생존율에 관계된 예후인자를 분석하여 적극적 수술절제의 적용이 되는 경우를 분석하고자 한다.

책임저자 : 김남규, 서울시 서대문구 신촌동 134
☎ 120-752, 연세대학교 의과대학 외과학교실
Tel: 02-361-5562, Fax: 02-313-8289

접수일 : 2001년 10월 13일, 게재승인일 : 2001년 10월 18일

방 법

대상환자는 1989년 6월부터 2000년 6월까지 연세대학교 의과대학 외과학교실에서 동시성 및 이시성 대장 직장암의 간전이로 근치적 절제술을 시행받은 환자 94명을 대상으로 후향적 분석을 시행하였다. 간전이의 진단은 수술전 복부 초음파 검사, 전산화 단층촬영, 자기 공명 영상으로 하였고 수술 후 적출된 조직의 병리학적 진단으로 확인하였다. 간전이의 절제는 수술전 진단된 전이 및 수술 중에 발견된 전이의 근치적인 제거를 원칙으로 하였으며, 동시성 전이의 경우에는 원발암과 전이암의 동시절제를 시행하였다. 첫 번째 간절제 수술시 간 이외의 장기에 전이가 있는 경우에는 연구에서 제외하였다. 환자의 추적은 외과학교실의 대장 및 직장암 Data base를 기본으로 외래추적, 전화 인터뷰 그리고 연세대학교 암센터 암등록사업소의 기록을 참고하였다. 평균 추적기간은 35개월이었고 대상 환자 94명의 추적 검사율은 100%이었다. 통계학적 분석은 SPSS (Version 10.0 for Windows, Chicago, IL, USA)를 사용하였으며 생존율은 Kaplan-Meier법으로 생존곡선을 구하고, 그 생존곡선을 Log rank test로 검정하였다. 생존율에 독립적으로 영향을 미치는 예후인자들의 분석은 Cox regression hazard model을 사용하였다. P<0.05의 범위를 유의하다고 판정하였다.

결 과

1) 환자의 특성

남자대 여자의 비는 2 : 1 (62/32), 평균연령은 56.3±10.6 세이였으며. 간 전이는 한쪽엽에 국한되어 있는 경우가 66예(70.2%), 양쪽에 있는 경우가 28예(29.8%)이었으며, 동

Table 1. Patient characteristics (N=94)

	Frequency
Sex	
Male	62 (66%)
Female	32 (34%)
Age (mean year)	56.3±10.6
Synchronous metastasis	58 (62%)
Metachronous metastasis	36 (38%)
Preoperative CEA (mean ng/ml)*	
Synchronous	20.6±52.8
Metachronous	23.5±75.6
Mean follow up period (months)	35.4±21.9

*: Range = (0.2~538.8).

시성 간전이는 58예(61.7%)이었고, 이시성 간전이는 36예(38.3%)이었다. 원발암의 위치는 우측결장이 12예(12.8%), 횡행결장 5예(5.3%), 하행결장 1예(1.1%), S자결장 26예(27.6%), 직장 50예(53.2%)이었다. 간전이의 절제는 동시성 전이에서 췌기절제술 36예(62.1%), 구역절제술 7예(12.1%), 좌외엽절제술 8예(13.8%), 좌엽절제술 3예(5.2%), 우엽절제술 4예(6.9%)이었고, 이시성 전이에서 췌기절제술 10예(27.8%), 구역절제술 11예(30.6%), 좌외엽절제술 7예(19.4%), 우엽절제술 8예(22.2%)이었다. 간전이의 절제 후 59예(62.8%)에서 재발이 있었으며, 그중 간에서 재발한 경우가 21예(35.6%), 간과 그 이외의 장기에서 함께 재발한 경우가 23예(39%), 간 이외의 장기에서 재발한 경우가 15예(25.4%)이었다. 간 이외의 장기에서는 전체 38예(64.4%)의 재발이 있었는데 그중 폐전이 18예(47%), 국소재발이 9예(24%), 암종증이 9예(24%), 뼈전이가 2예(5%)이었다. 재발까지의 평균기간은 20.4±15.8개월이었다. 원발암의 수술전 CEA수치는 동시성(21.0 ng/ml), 이시성(24.9 ng/ml)으로 차이가 없었다(Table 1).

2) 생존율과 예후인자

전체환자의 5년 생존율은 30.4%이었으며(Fig. 1), 5년 생존율에 영향을 미치는 인자를 분석하였을 때 간전이의 개수가 3개 이상일 때(P=0.05), 원발암에 4개 이상의 림프절 전이(P=0.02), 간의 양쪽엽의 전이(P=0.002), 간 이외의 장기의 전이(P=0.03)와 간절제 후 1년 이내에 재발이 있을 때(P=0.0003), 생존율에 유의하게 영향을 미치는 것으로 분석되었다(Table 2). 위의 인자를 다변량 분석하였을 때 간의 양쪽엽에 전이가 있을 때(P=0.004)(Fig. 2)와 간절제 후 1년 이내에 재발하였을 때(P=0.001)(Fig. 3)가 생존율에 영향을 주는 독립적인 변수로 분석되었다(Table 3). 원발암의 간전이 절제 이전에, 생존율에 유의한 영향을 미치는 3개의 예

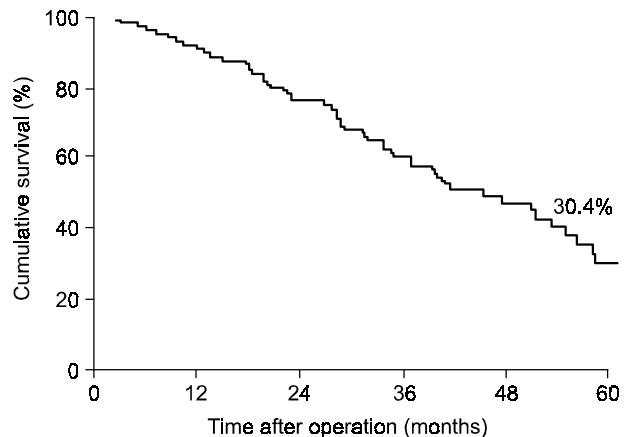


Fig. 1. Overall 5 year survival rate for resected hepatic metastases from colorectal cancer.

Table 2. Univariate analysis of prognostic factors affecting 5 year survival rate

		Patients No.	Survival (%)	P
Age (year)	≤ 60	56	31.0%	0.75
	> 60	38	22.5%	
Sex	Male	62	27.7%	0.65
	Female	32	31.3%	
Dukes (primary tumor)	B	37	30.7%	0.46
	C	57	29.2%	
Resection margin	(+)	10	25.0%	0.93
	(-)	84	29.2%	
Vascular invasion (metastatic tumor)	(+)	11	9.1%	0.08
	(-)	83	32.3%	
Time of metastasis	Synchronous	58	18.4%	0.12
	Metachronous	36	41.5%	
Preoperative CEA (primary tumor)	≤ 20 (ng/ml)	55	34.6%	0.99
	> 20 (ng/ml)	29	34.4%	
DFI*	< 1 year	15	22.4%	0.06
	> 1 year	21	53.7%	
Metastatic tumor size	< 5 (cm)	78	27.0%	0.16
	≥ 5 (cm)	16	37.6%	
Extrahepatic recurrence	(+)	38	19.2%	0.03
	(-)	56	40.1%	
LN metastasis (number)†	< 4	66	33.4%	0.02
	≥ 4	28	11.2%	
No. of hepatic metastasis	< 3	72	31.5%	0.05
	≥ 3	22	5.1%	
Time interval‡	< 1 year	31	6.0%	0.0003
	> 1 year	28	33.5%	
Metastatic sites	Unilobar	66	36.8%	0.002
	Bilobar	28	16.6%	

* = Disease free interval between resection of primary tumor and metastasis in metachronous hepatic metastasis.

† = Regional lymph node metastasis of primary colorectal cancer.

‡ = Time interval between first hepatic resection and recurrence.

Table 3. Multivariate analysis of prognostic factors affecting 5 year survival rate

Variables	RR	CI (95%)	P
Bilobar metastasis	3.81	(2.90~4.71)	0.004
Time interval*	3.86	(3.11~4.60)	< 0.001
No. of metastasis	1.56	(0.65~2.46)	0.3
LN metastasis (number)†	0.69	(0.09~1.47)	0.3
Extrahepatic recurrence	1.22	(0.43~2.00)	0.6

RR = Relative risk; CI = Confidence interval

* = Time interval between first hepatic resection and recurrence.

† = Regional lymph node metastasis of primary colorectal cancer.

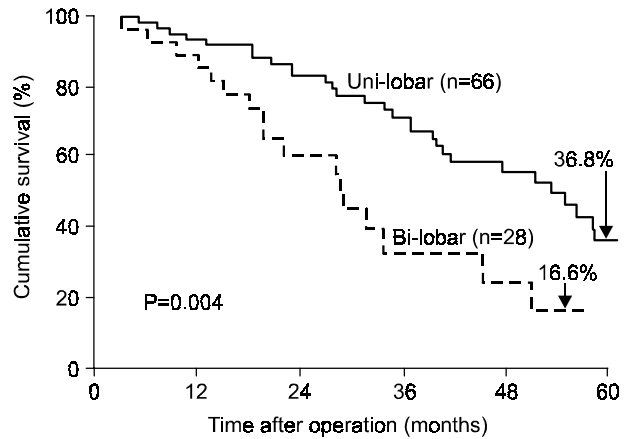


Fig. 2. Cumulative survival curves according to the metastatic sites.

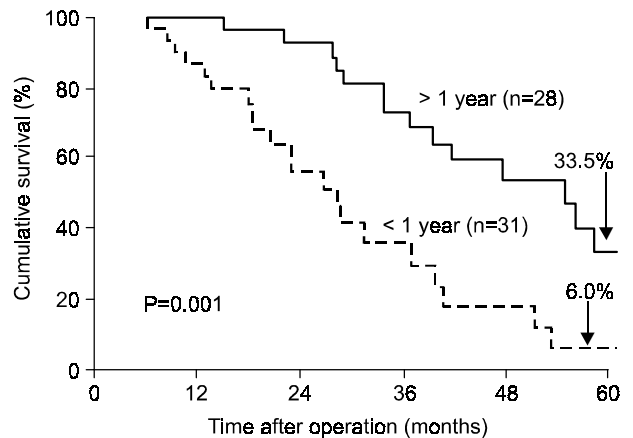


Fig. 3. Cumulative survival curves according to the time interval between first hepatic resection and recurrence.

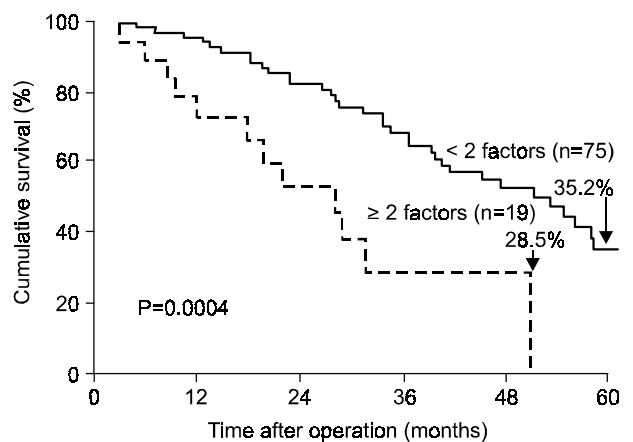


Fig. 4. Cumulative survival curves according to the two or more prognostic factors vs less than two prognostic factors (bilobar metastasis, more than three hepatic metastasis, more than four regional lymph node metastasis of the primary colorectal cancer).

후인자(3개 이상의 간전이, 원발암의 4개 이상의 림프절전이, 양쪽엽의 간전이)를 비교하였을 때, 2개 이상의 예후인자를 가진 그룹이 1개 혹은 예후인자를 갖지 아니한 그룹보다 생존율이 유의하게 떨어졌다($P=0.0004$)(Fig. 4).

고 찰

대장 직장암의 혈행성 전이가 간문맥을 통하여 일차적으로 간으로 유입되며, 이러한 해부학적 특징은 대장 직장암의 간 전이가 전체 재발의 약 50%를 차지하는 이유가 되는 것으로 보고되고 있다.(16,17) 이러한 이유로 대장 직장암의 간전이는 일차적인 혈류진입으로써의 전이라는 측면과 간전이만 단독으로 있을 때 간전이의 국소절제가 생존율의 향상을 가져올 수 있다는 이론적 근거하에 적극적인 간절제를 시행하는 이유가 된다.(18) 또한 간전이의 적극적인 절제와 항암약물치료만 시행한 그룹의 생존율을 비교해 보아도 왜 간전이의 외과적 절제가 표준치료법으로 자리잡고 있는지 설명이 된다.(7-10) 간전이의 절제는 주로 한쪽엽에 국한되어 있거나, 4개미만의 전이가 있을 때 주로 행해지고 있으며, 또한 최근에는 수술적 기법과 환자관리 기술의 향상으로 선별적인 예에서는 4개 이상의 다발성 전이에도 절제를 시행하는 것이 보고되고 있다.(1,2,19-21) 그러나 4개 이상의 다발성 전이나 간의 양엽을 차지하는 전이 등 광범위한 간의 절제가 필요한 경우와, 동시성 전이에서 적극적인 간절제가 생존율에 유의한지는 아직 논란의 여지가 있다. 실제로 Bolton과 Fuhrman(1)은 한쪽엽에 국한된 3개 이하의 간전이와 4개 이상 또는 양엽에 발생한 간전이의 절제를 비교하여 생존율에서 차이가 없음을 보고하였으나 대장의 병변과 간절제가 병행된 경우에 수술후 사망률이 의미있게 늘어나므로 동시성 간전에서 광범위한 간절제가 필요한 경우에는 먼저 대장의 병변을 제거하고 간절제는 3개월 후에 시행할 것을 주장하였으며, Cady 등(13)은 3개 이상의 간전이가 있을 때 절제후 48개월 이상의 무병생존율의 환자가 없었다고 보고하였다. 또한 Scheele 등(6)은 간전이의 개수는 생존율에 영향이 없으며 근치적인 절제와 절제연의 잔존 암세포의 유무가 더욱 중요하다고 발표하였다. 본 연구에서도 5개의 예후인자가(원발암의 4개 이상의 림프절전이, 3개 이상의 간전이, 양엽의 전이, 간절제후 간 이외의 장기로의 재발과 1년 이내의 재발) 5년 생존율에 유의하게 영향을 미치는 것으로 나타났으나, 간전이 절제연의 잔존 암세포의 유무, 전이암의 혈관침윤 유무 등 기존의 알려진 예후인자는 생존율과 연관이 없는 것으로 나타났다. 이러한 결과는 위의 인자들이 실제로 생존율과 연관이 없는 것이 아니라 본 연구에서 위의 인자들에 양성인 환자들의 숫자가 적은 것에 기인할 것이라 사료된다. 또한 림프절전이의 유무에 따른 원발암의 병기가 5년 생존율에

연관이 없는 것으로 나타났으나, 원발암의 림프절 전이의 개수(>4) 5년 생존율에 영향을 미치는 것으로 나타났다($P=0.02$). 이와같은 사실은 원발암에서 림프절의 전이 유무보다는 림프절 전이의 개수에 따른 병기가 생존율에 더욱 밀접한 영향을 미치는 것으로 사료된다. 또한 원발암의 수술전 CEA 수치와($P=0.99$), 이시성 간전이에서 원발암의 근치적 제거후 간전이가 발생할 때까지의 기간은($P=0.06$), 본 연구에서 생존율에 영향을 미치지 않는 것으로 나타났지만(Table 2), 위의 인자들이 생존율에 영향을 미친다는 결과도 보고되고 있다.(22-24) 이러한 사실도 수술전 CEA 수치와 원발암의 절제후 무병기간이 예후인자로서 생존율에 영향이 없기보다는 수술전과 수술후의 CEA 수치의 변화와 좀더 많은 예의 이시성 전이암의 분석이 필요할 것이라 사료된다. 이와같이 보고마다 예후인자에 대한 차이를 보이고 있으며, 한가지 인자가 예후에 영향을 미친다고 보기가 어려운만큼, 기존의 알려진 예후인자들을 모아서 유무에 따라 점수제로 보다 정확한 간절제후 환자의 예후를 판정하거나 치료방법을 결정하는데 사용자는 의견도 보고되고 있다.(3,11) 실제로 Fong 등(3)은 1,001명의 대장 및 직장암의 간전이로 간절제 수술을 시행한 환자들을 대상으로 다섯 개의 예후인자를 분석해내고(원발암의 림프절전이 유무, 12개월 이하의 무병생존율, 2개 이상의 간전이, 5 cm 이상의 전이암의 크기, CEA >200 ng/ml), 3개 이상의 예후인자가 있을 때 2개 이하의 예후인자를 가진 환자보다 5년 생존율이 불량하므로 적극적인 외과적 절제술 외에도 유전자치료, 방사선 치료 및 면역요법 등 실험적인 다병합 치료를 고려해야 한다고 보고하였다. 본 연구에서도 단변량 분석에서 생존율에 유의한 것으로 알려진 인자중 간절제 이전에 알아낼 수 있는 3개의 인자중(원발암의 4개 이상의 림프절전이, 3개 이상의 간전이, 양엽의 전이), 2개 이상의 예후인자가 있을 때 1개 혹은 예후인자가 없을때보다 5년 생존율이 유의하게 떨어지는 것을 보였다($P=0.0004$). 또한 간절제 후 1년 이내에 재발하거나($P=0.0003$), 간 이외의 장기에 재발하였을 경우에도 그렇지 아니한 그룹에 비해 유의하게 생존율이 떨어졌다($P=0.03$). 이와같은 결과는 불량한 예후인자가 많을수록 적극적인 수술적 치료가 환자의 생존율향상에 도움이 되지 않는 것으로 추측할 수 있다. 이번 연구에서 생존율에 영향을 미치는 독립적인 예후인자로서는 간의 양엽으로의 전이($P=0.004$)와 간절제후 1년 이내의 재발($P=0.001$)로 나타났다. 이와같은 결과는 양엽의 전이가, 다발성 간전이와 외과적이 근치적인 간절제를 시행하기 위한 난이도와 밀접한 관계를 가지며, 수술 후의 재발에도 영향을 미칠 수 있다고 하겠다. 실제로 Bakalakos 등(19)은 대장 직장암의 간전이의 절제술 후 생존율에 가장 중요한 요소는 한쪽엽에 국한된 간전이와 근치적인 간절제의 시행여부라고 보고하였다. 이와같은 결과로 미루어서 대장 직장암의 간전이 절제시 근치적인

간절제와 병행하여 예후인자의 분석이 이루어져야 하겠으며, 예후가 불량할 것으로 판단되는 환자에게 간전이 절제술 후 적극적인 후속치료의 방침을 세우고 나아가서 예후인자의 분석을 바탕으로 대장 직장암의 간전이에 대한 외과적 절제의 원칙을 세워야 될 것이라 생각된다.

결 론

대장 직장암에서 발생한 간 전이의 절제 후 생존율은 30.4%로 다른 저자의 발표와 비교해 차이가 없었으며, 간의 양쪽엽으로 전이가 있을때와 3개 이상의 전이가 있을 때 예후가 좋지않은 것으로 나타났다. 또한 절제후 간 이외의 장기에 재발이 되거나 1년 이내에 재발이 되는 경우에 생존율이 떨어지는 것으로 나타났다. 이러한 이유로 간전이 환자의 생존을 향상을 위해서 근치적인 간절제와 병행하여 불량한 예후가 예상되는 고위험군은 적극적인 다병합 항암 약물치료가 필요할 것으로 생각한다.

REFERENCES

- 1) Bolton JS, Fuhrman GM. Survival after resection of multiple bilobar hepatic metastasis from colorectal carcinoma. *Ann Surg* 2000;231:743-51.
- 2) Weber SM, Jarnagin WR, DeMatteo RP, Blumgart LH, Fong Y. Survival after resection of multiple hepatic colorectal metastases. *Ann Surg Oncol* 2000;7:643-50.
- 3) Fong Y, Fortner J, Sun RL, Brennan MF, Blumgart LH. Clinical score for predicting recurrence after hepatic resection for metastatic colorectal cancer. *Ann Surg* 1999;230:309-21.
- 4) Kim HC, Kim CN, Hong HK, Lee DH, Yu CS, Lee JH, et al. Prognostic factors after hepatic resection for metastatic colorectal cancer. *JKSCP* 2000;16:87-92.
- 5) 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;111:703-11.
- 6) Scheele J, Stang R, Altendorf-Hofmann A, Paul M. Resection of colorectal liver metastases. *World J Surg* 1995;19:59-71.
- 7) Wagner JS, Adson MA, Van Heerden JA, Adson MH, Ilstrup DM. The natural history of hepatic metastases from colorectal cancer: a comparison with resective treatment. *Ann Surg* 1984;199:502-8.
- 8) Stangl R, Altendorf-Hofmann A, Charnley RM, Scheele J. Factors influencing the natural history of colorectal liver metastases. *Lancet* 1994;343:1405-10.
- 9) Chang AE, Schneider PD, Sugarbaker PH, Simpson C, Cullane M, Steinberg SM. A prospective randomized trial of regional vs. systemic continuous 5-FU chemotherapy in the treatment of colorectal metastases. *Ann Surg* 1987;206:685-93.
- 10) Hansen RM, Ryan L, Anderson T, Krzywda B, Quebbeman E, Benson A, et al. Phase III study of bolus versus infusion

fluorouracil with or without cisplatin in advanced colorectal cancer. *J Natl Cancer Inst* 1996;88:668-74.

- 11) 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.
- 12) Shirabe K, Takenaka K, Gion T, Fujiwara Y, Shimada M, Yanaga K, et al. Analysis of prognostic risk factors in hepatic resection for metastatic colorectal carcinoma with special reference to the surgical margin. *Br J Surg* 1997;84:1077-80.
- 13) Cady B, Jenkins RL, Steele Jr GD, Lewis WD, Stone MD, McDermott WV, et al. Surgical margin in hepatic resection for colorectal metastasis. *Ann Surg* 1998;227:566-71.
- 14) 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; 86:332-7.
- 15) Suh KS, Kim KH, Park KJ, Park JG, Kim SH, Kim SJ, et al. Outcomes & prognostic factors of hepatic resection for colorectal liver metastasis. *J Korean Surg Soc* 1996;50:495-502.
- 16) Leveson SH, Wiggins PA, Giles GR, Parkin A, Robinson PJ. Deranged liver blood flow patterns in the detection of liver metastases. *Br J Surg* 1985;72:128-30.
- 17) Blumgart LH, Fong Y. Surgical options in the treatment of hepatic metastases from colorectal cancer. *Curr Probl Surg* 1995;32:335-421.
- 18) Gilbert HA, Kagan AR. Metastases: incidence, detection, and evaluation without histologic confirmation. In: Weiss L, ed. *Fundamental aspects of metastases*. Amsterdam: North Holland Publishing Co.; 1976. p.385-405.
- 19) Bakalakos EA, Kim JA, Young DC, Martin Jr EW. Determinants of survival following hepatic resection for metastatic colorectal cancer. *World J Surg* 1998;22:399-405.
- 20) Minagawa M, Makuuchi M, Torzilli G, Takayama T, Kawasaki S, Kosuge T, et al. Extension of the frontiers of surgical indications in the treatment of liver metastases from colorectal cancer. *Ann Surg* 2000;231:487-99.
- 21) Rees M, Plant G, Bygrave S. Late results justify resection for multiple hepatic metastases from colorectal cancer. *Br J Surg* 1997;84:1136-40.
- 22) Sato T, Konishi K, Yabushita K, Nojima N, Kimura H, Maeda K, et al. The time interval between primary colorectal carcinoma resection occurrence of liver metastasis is the most important factor for hepatic resection. Analysis of total course following primary resection of colorectal cancer. *Int Surg* 1998;83:340-2.
- 23) Nuzzo G, Giuliani F, Giovanni I, Tebala GD, Clemente G, Vellone M. Resection of hepatic metastases from colorectal cancer. *Hepatogastroenterology* 1997;44:751-9.
- 24) Bakalakos EA, Burak WE, Young DC, Martin EW. Is carcinoembryonic antigen useful in the follow-up management of patients with colorectal liver metastasis? *Am J Surg* 1999;177:2-6.