

## 직장암환자에서 근치적 절제 후 재발 양상의 분석

연세대학교 의과대학 외과학교실

이강영 · 김성민 · 김남규 · 박재균 · 손승국 · 민진식

### Pattern of Recurrence after Curative Resection for Rectal Cancer

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

**Purpose:** The aim of this study was to evaluate the rate and pattern of recurrence of rectal cancer as well as analyze the risk factors affecting recurrence following resection with curative intent.

**Methods:** 460 patients underwent curative resection for adenocarcinoma of the rectum at our clinic from 1994 to 1998. Among these, 132 patients (29.1%) whose recurrence was confirmed by clinical and radiologic examination or reoperation were studied retrospectively. The risk factors that determined the recurrence patterns were analysed with univariate and multivariate analyses.

**Results:** The mean time to recurrence was 22.0 months. The locoregional recurrence rate was 5.7% (25/440). The systemic recurrence rate was 18.4% (81/440). 12 patients (2.7%) had two or more sites of recurrence at the time of diagnosis. The most common locoregional recurrence was a pelvic recurrence (2.3%; 10/440), followed by anastomosis (2.0%; 9/440) and presacral (0.9%; 4/440). The most common site of systemic recurrence was the liver (7.0%; 31/440), followed by the lung (5.9%; 26/440) and peritoneum (3.2%; 14/440). The mean time from recurrence to death was 16.0 months. Logistic regression analysis demonstrated that nodal metastasis (P=0.002), vascular invasion (P=0.027), elevated CEA level (P=0.011), and microscopic invasion to the lateral margin (P=0.008) were risk factors for postoperative recurrence. When the recurrence patterns were compared to stage, the systemic recurrence rate was 3.0% in stage I, 15.3% in stage II, and 28.9% in stage III. The

locoregional recurrence rate was 3.0% in stage I, 6.0% in stage II, and 6.8% in stage III.

**Conclusion:** Even though an excellent local control was obtained following curative resection of rectal cancer, the main cause of recurrence was a systemic failure in advanced rectal cancer. More effective systemic chemotherapy is required for the prevention of systemic recurrence. (J Korean Surg Soc 2001;61:588-592)

**Key Words:** Rectal cancer, Recurrence, Curative resection  
**중심 단어:** 직장암, 재발, 근치적 절제술

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

### 서 론

우리 나라에서 대장·직장암은 전체 암의 9.9%로 4번째로 호발하는 암이고 과거에 비하여 빈도가 점차 증가하고 있으며 이에 의한 사망률도 증가되고 있다.(1) 암에 의한 사망의 대부분은 재발과 그에 따른 병의 진행에 따른 것으로 대장·직장암의 근치적 절제술 후 재발은 30~40%로 대개 2~3년 이내에 나타난다.(2,3) 근치적 절제술 후 재발 형태 및 재발 위험 인자에 대한 분석은 치료 실패의 원인과 형태의 분석을 통하여 더 나은 수술 방법을 개발하고 추가 치료의 새로운 조합 또는 추가를 통하여 궁극적으로 치료율을 높이게 하는데 의의가 있을 것이다.

직장암의 근치적 절제술 후 재발 형태에 대한 조사는 과거에도 있었지만 과거와 비교하여 수술 개념 및 술기의 발전과 적절한 추가 치료를 통한 치료 성적의 향상으로 치료 실패의 형태도 변화하고 있다. 직장암의 근치적 절제 후 국소 재발률은 40%까지 높게 보고되었으나 근래에 전직장간막절제술의 도입, 골반 해부학에 대한 이해의 발전으로 현저히 낮은 국소 재발률을 보고하고 있다.(4-9) 하지만 진행암에서는 아직도 전신 재발이 높고 여러 가지 항암제의 병합 치료에도 큰 반응이 없는 실정이다. 저자들은 근치적 의도로 수술한 직장암 환자에서 재발률과 재발의 형태, 재발의 위험인자를 조사하고자 하였다.

책임저자 : 김남규, 서울시 서대문구 신촌동 134  
☎ 120-752, 연세대학교 의과대학 외과학교실  
Tel: 02-361-5562, Fax: 02-313-8289  
E-mail: namkyuk@yumc.yonsei.ac.kr

접수일 : 2001년 11월 1일, 게재승인일 : 2001년 11월 8일  
본 논문의 요지는 2001년 춘계 암학회에서 구연되었음.

**방 법**

1994년 1월부터 1998년 12월까지 연세대학교 의과대학 의과학교실에서 618명의 환자가 직장암으로 수술을 받았다. 이 가운데 진단 당시에 원격 전이가 있었던 경우, 종양이 절제되지 않은 경우, 절제연에 육안적으로 종양이 남은 경우와 근치적 절제술을 하였어도 수술 전 항암 방사선 화학 요법을 시행받은 환자를 제외하고 460명의 환자가 직장의 선암으로 근치적 의도로 절제술을 시행받았다. 이들 중 추적 관찰이 된 454명의 환자를 대상으로 재발군의 임상병리학적 특성, 재발의 형태, 재발의 위험 요인 등을 조사하였고 재발이 확인된 132명을 대상으로 병기별 재발 형태의 변화 등을 조사하였다. 대상 환자의 수술 방법은 상부 직장암인 경우 암하연 원위부 5 cm까지 직장간막을 절제하였고 중부 및 하부 직장암은 항문거근 위치까지 전직장간막절제를 시행하였다. 직장간막을 싸는 직장고유근막을 보존하며 장측근막과 벽측근막사이 무혈관층을 따라 예리한 해부학적 박리를 시행하였다. 측방인대 절단시 골반신경총을 보존하였고 하장간막동맥을 기시부에서 결찰시 상하복신경을 보존하였다. 하장간막동맥 및 대동맥주위 림프절을 동결절편검사하여 암전이가 확인된 경우 광범위림프절 광청술을 하였다.(10) 환자의 병기 결정은 1997년 UICC의 TNM병기 결정 방법에 의하였다. 또한 병리학적인 병기가 II, III기인 경우 수술 후 항암 방사선 요법을 추가하였다. 항암제는 5-FU와 leucovorin을 경정맥 투여하였으며 5-FU는 1달을 주기로 매달 5일간 연속으로 5-FU를 450 mg/m<sup>2</sup>/day의 용량으로, leucovorin을 20 mg/m<sup>2</sup>/day의 용량으로 경정맥 투여하였고 이와 같은 방법으로 12주기를 시행하였다. 수술 후 추가 방사선 치료는 약물 치료 2주기가 끝난 후에 시행하였다. 수술 후 추가 방사선 치료는 선형 가속기에 의한 고에너지 양자 방사선을 이용하였으며 three field plan (posteroanterior and two lateral wedge fields)에 의하여 시행하였다. 방사선 조사 영역의 경계는 위는 L4-5경계, 좌우는 골반골의 바깥쪽 1~2 cm까지, 아래는 종양 아래 5 cm까지로 하였다. 1주일에 5일간 하루에 180 cGy를 6주간 조사하여 5,400 cGy의 양이 조사되게 하였다.

추적 관찰을 위하여 이학적 검사, 혈청 CEA 검사를 포함하는 혈액 검사, 흉부단순방사선촬영, 복부 전산화 단층촬영, 복부 초음파, 바리움 대장 조영술, 대장 내시경, 전신 골주사를 시행하였으며 2~3개월 간격으로 추적 관찰하였다. 재발의 형태 분류는 처음 재발이 발견된 부위를 기준으로 하여 분류하였다. 추적 관찰 기간의 중앙값은 47.6개월(1~87.5개월)이었고 근치적 절제술을 시행받은 460명의 환자 가운데 6명은 추적 관찰이 되지 않아서 추적 관찰률은 98.7% (454/460)이었다.

통계는 SPSS 10.0 program을 이용하였고 각 변수간의 비교는 chi-square test와 t-test를 이용하였으며 재발의 위험 인자는 logistic regression analysis를 통하여 구하였다. 생존율은 kaplan-meier 방법을 이용하였고 p-value는 0.05 미만인 경우 의의가 있는 것으로 하였다.

**결 과**

**1) 환자의 특성**

대상 환자 454명 가운데 132명(29.1%)에서 재발이 확인되었다. 추적 기간 중에 재발이 없었던 군(n=322)과 재발

**Table 1.** Clinicopathological characteristics of the patients

	No recur (n=322)	Recur (n=132)	p-value
Sex			0.835
Male	189 (58.7)	76 (57.6)	
Female	133 (41.3)	56 (42.4)	
Age	57.6±11.4	57.3±12.5	0.795
Location			0.229
Upper	61 (18.9)	22 (16.7)	
Mid	133 (41.3)	46 (34.8)	
Low	128 (39.8)	64 (48.5)	
Preop. CEA (ng/ml)			<0.001
≤5	232 (75.3)	71 (55.0)	
>5	76 (24.7)	58 (45.0)	
Operation type*			0.003
APR	101 (31.4)	57 (43.2)	
SSP	198 (61.5)	62 (47.0)	
Hartmann	8 (2.5)	10 (7.6)	
Transanal excision	10 (3.1)	0	
etc	5 (1.5)	3 (2.3)	
Size (cm)	4.5±2.2	5.1±2.0	0.004
Histology			1.000
Differentiated	292 (91.0)	121 (91.7)	
Undifferentiated	29 (9.0)	11 (8.3)	
Vascular invasion			0.001
No	307 (95.4)	111 (84.7)	
Yes	15 (4.6)	20 (15.3)	
Stage			<0.001
I	94 (29.2)	8 (6.1)	
II	114 (35.4)	40 (30.3)	
III	114 (35.4)	84 (63.6)	
Metastastic LN (No.)	1.2±2.4	3.5±5.5	<0.001
Retrieved nodes (No.)	23.8±14.7	25.7±15.6	0.233

Values in parentheses are percentages.

\*APR = abdominoperineal resection; SSP = sphincter saving procedure.

이 확인된 군(n=132) 사이에 성별, 연령별, 조직형, 직장의 위치를 비교는 유의한 차이는 없었다. 종양의 평균 크기는 재발이 없었던 군에서 4.5 cm, 재발이 있었던 군에서 5.1 cm로 차이를 보였다(P=0.004). 혈관 침윤은 재발이 있었던 군에서 유의하게 많았고(P=0.001) 병기별 분포는 재발이 있었던 군에서 진행암이 유의하게 많았다(P<0.001).

제거된 림프절 수는 두 군 사이에 유의한 차이가 없었으나 암이 전이된 림프절 수는 재발이 확인된 군에서 유의하게 많았다(P<0.001)(Table 1).

2) 재발 형태

재발이 확인된 132명(29.1%) 가운데 14명에서는 처음 재발이 확인된 부위가 정확하지 않아서 118명을 대상으로 병기별 재발률과 재발의 형태를 조사하였다. 국소 재발은 5.7% (25/440), 전신 재발은 18.4% (81/440), 전신 재발과 국소 재발이 동반된 경우가 2.7% (12/440)였다. 처음 재발이 확인된 형태가 국소 재발인 경우는 골반강내 재발이 10예(2.3%)로 가장 많았고 문합부 재발이 9예(2.0%), 천골전부 재발이 4예(0.9%), 회음부의 재발이 2예(0.5%) 있었다. 전

신 재발의 형태는 간에 재발한 경우가 31예(7.0%)로 가장 많았고 폐에 재발된 경우가 26예(5.9%), 복막에 재발한 경우가 14예(3.2%), 뼈에 재발한 경우가 6예(1.4%), 뇌에 재발한 경우가 3예(0.7%) 기타의 경우가 1예(0.2%) 있었다 (Fig. 1). 병기별로 전신 재발은 I기에서 3.0%, II기에서 15.3%, III기에서 28.9%이었고 국소재발은 I기에서 3.0%, II기에서 6.0%, III기에서 6.8%였다(Table 2).

3) 환자의 예후

대상 환자의 5년 생존율은 68.3%였다. 수술 후 재발까지의 기간은 평균 22.0개월이었고 재발이 확인된 후 평균 16.0개월이 지나서 사망하였다. 추적 관찰 중 재발이 확인된 환자들 가운데 93명(70.5%)은 사망했다.

재발의 독립적 위험 인자는 환자의 림프절 전이(P=0.002), 수술 전 CEA (P=0.011), 혈관 침윤 유무(P=0.027) 및 측면 절제연의 미세암 침윤(P=0.008)이었다. 환자의 연령, 성별, 조직학적 분화도, 직장암의 위치 및 크기 등은 독립적 예후인자가 아니었다(Table 3).

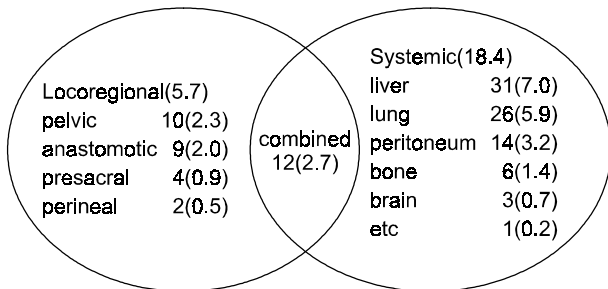


Fig. 1. Patterns of recurrence in rectal cancer.

Table 2. Recurrence pattern according to stage

	Regional	Systemic	Combined
Stage I	3 (3.0)	3 (3.0)	
II	9 (6.0)	23 (15.3)	4 (2.7)
III	13 (6.8)	55 (28.9)	8 (4.2)

Values in parentheses are percentages.

Table 3. Multivariate analysis for factors affecting recurrence

Variable	RR	95% CI	P value*
Age (< 55 vs. ≥ 55)	1.251	0.781 ~ 2.004	0.351
Sex (male vs. female)	1.009	0.637 ~ 1.598	0.970
Location (upper vs. mid or low)	1.025	0.577 ~ 1.820	0.933
Size (< 5 cm vs. ≥ 5 cm)	1.083	0.677 ~ 1.732	0.740
Histologic type (differentiated vs. undifferentiated)	1.373	0.609 ~ 3.096	0.445
Perirectal fat invasion (absence vs. presence)	1.660	0.871 ~ 3.163	0.123
Nodal metastasis (absence vs. presence)	2.144	1.326 ~ 3.466	0.002
Vascular invasion (absence vs. presence)	2.379	1.102 ~ 5.137	0.027
Microscopic invasion to lateral margin (no vs. yes)	3.068	1.336 ~ 7.048	0.008
Preoperative CEA level (< 5 vs. ≥ 5)	1.856	1.155 ~ 2.980	0.011

RR = relative risk; CI = confidence interval.

\*by logistic regression analysis.

## 고 찰

직장암의 근치적 절제술 이후 치료 실패의 주요 원인 가운데 하나는 국소 재발이고 재발된 경우 근치적 절제율이 2~14%, 절제 후 재발률이 28.3%로 보고되고 있어 재발이 있을 경우 예후가 매우 불량한 것으로 보고되어 있다.(4) 직장암 근치 절제 후 국소 재발률은 4%에서 50%까지로 보고되고 있다.(4) 30~50%로 보고되던 국소 재발률이 최근에 10% 내외로 감소한 것은 측부 절제연에 종양의 침범이 있는 경우 중요한 예후인자로 작용한다는 개념의 정립과 함께 장측 근막을 훼손시키지 않으면서 직장간막을 절제하는 수술 술기의 발전과 방사선 치료 등 적절한 추가 치료에 의한 것으로 생각된다.(11,12) 또한 수술자의 숙련도도 직장암의 치료 성적을 좌우하는 중요한 요인이며 수술의 합병증뿐만 아니라 직장암의 국소 재발률도 수술자의 숙련도에 의하여 차이가 있다고 하였다.(13,14) 저자들의 경우 국소 재발률은 8.4%로 다른 외국의 보고와 별다른 차이를 보이지 않았는데 이는 수술 술기나 추가치료의 방법 및 기준이 다른 보고와 차이가 없기 때문으로 생각된다.

본 연구에서 전신 재발에 의한 치료 실패의 경우는 전체적으로 18.4%, 국소 재발과 전신 재발이 함께 나타나는 경우가 2.7%로 전신 재발에 의한 치료 실패의 경우에서 간에서 재발이 나타나는 경우가 7.0%, 폐에서 재발이 나타나는 경우가 5.9%, 복막 파종에 의한 경우가 3.2%였다. 다른 보고에서도 전신 재발의 가장 흔한 형태는 간에서의 재발이었다.(15) 간전이기가 있는 경우 수술적 절제에 의하여 20~35%의 환자에서 장기 생존율이 보고되고 있으나(16,17) 이런 절제술의 대상이 되는 환자는 10~15%에 불과하다.(18,19) 간전이기가 있는 환자에서 절제가 되지 않는 경우는 평균 생존 기간이 5~9개월에 불과하여 매우 불량한 예후가 보고되어 있다.(20,21) 폐 전이의 경우도 재발이 발견된 경우 수술적 절제에 의하여 5년 생존율이 21~44%로 보고되고 있으나 절제술의 대상이 될 수 있는 환자가 제한적인 것이 문제이다.(22,23) 전신 재발의 경우 재발이 나타나면 일부의 환자만이 치료의 대상이 되고 많은 환자가 진단 당시에 이미 근치적인 목적의 치료가 불가능한 상태이므로 재발의 치료도 중요하지만 재발을 막기 위한 노력이 무엇보다도 중요할 것이다. 저자들은 대상 환자 가운데 II, III기에 해당하는 환자에서는 수술 후 항암 약물치료와 방사선치료를 시행하였지만 2기에서는 26%, 3기에서는 42.4%에서 재발이 확인되었다. 병기에 따라 재발률이 증가되는 이유는 병기가 진행될수록 국소 재발률에는 별 차이를 보이지 않았으나 전신 재발은 병기가 진행될수록 많은 증가를 보였기 때문으로 생각된다. 방사선 치료와 5-FU를 근간으로 하는 항암 약물치료의 추가는 재

발률과 생존율의 증가를 가져왔으나 아직은 여전히 전신 재발에 의한 치료 실패가 진행 직장암에서 치료 실패의 주요 원인이 되고 있다.(24) 현재의 추가 치료 방법으로는 3기 직장암의 경우 전신 재발이 28.9%로 치료 실패의 주요 원인이 되고 있다. 따라서 치료 성적의 개선을 위하여 재발을 예측할 수 있는 위험 인자를 찾아야 할 것이고 이와 함께 특히 전신 재발을 막기 위한 적극적인 전신 치료가 병행되어야 할 것이다.(25) 저자들의 결과가 II, III기에서 5-FU와 leucovorin 병합 치료와 방사선 치료를 추가한 뒤의 것이므로 전신 재발의 감소를 위하여 보다 강력하고 효과적인 다병합 항암제 치료를 고려하는 것도 필요할 것이다.

직장암의 근치적 절제 후 재발 및 예후에 영향을 미치는 요인으로는 림프절 전이 유무가 가장 중요한 요인으로 보고되고 있다.(8,9,26) 또한 측면 절제연에 미세암 침윤의 중요성은 이미 잘 알려져 있고 저자들의 경우 방사선치료를 포함하는 추가 치료를 시행하였음에도 불구하고 이는 재발에 영향을 미치는 중요한 인자로 나타났다.(11) 저자들의 결과에서 재발에 영향을 미치는 독립적 예후인자는 림프절 전이, 수술 전 CEA 수치, 혈관 침윤, 측부 절제연에 미세암 침윤 여부였다. 직장의 진층을 침윤하였는지 여부는 독립적인 예후인자로 나타나지 않았는데 이는 본 연구의 대상 환자에서 수술 전 항암방사선화학요법을 시행받은 환자는 제외되어서 국소 진행암 환자가 일부 제외되었고 또한 다변량 분석 시에 측면 절제연에 침윤 여부가 포함되어서 이러한 이유로 통계적 의의를 보여 주지 못한 것으로 생각된다. 본 연구에서 병리 검사상 측부 절제연에 미세 침윤암이 발견된 경우는 수술 전 이학적 검사와 영상진단, 그리고 수술장에서 육안 소견으로도 측부 절제연에 암의 침윤을 의심하지 못했던 예들로써 병리 검사상 암의 침윤이 있는 것으로 확인되었다. 이러한 절제연에 미세암 침윤이 있는 경우는 재발에 대한 독립적인 위험 인자로 작용하고 있어서 수술 전 이를 예측할 수 있는 인자를 찾기 위한 노력을 기울여 수술 전 항암 방사선 화학치료 등을 통하여 절제연에 암의 침윤이 없는 상태에서 근치적 절제술을 계획하는 것도 재발을 줄이는 방법이 될 것이다.

본 연구 결과 근치적 절제술 후 재발은 수술 후 평균 22개월이 지난 뒤에 발생하였고 평균 16개월 후에 사망하였다. 다른 암과 같이 직장암의 경우 재발이 발생하면 치료가 어렵고 특히 근치적 목적의 치료는 매우 힘들다. 본 연구 결과에서 II, III 기의 환자에서 항암 방사선 병합치료를 수술 후 하였음에도 불구하고 전신 재발이 병기가 증가함에 따라 증가되는 모양을 보여 진행암에서 전신 재발을 막기 위한 노력이 필요함을 보여 준다. 병기별로 국소 재발률은 크게 증가하지 않지만 전신 재발이 많이 증가하는 것은 간, 폐 등에서 발생하는 재발의 위험 요인을 찾아

서 이에 맞는 특성화된 지금과는 다른 치료 방법이 개발되어야 치료 결과의 개선을 기대할 수 있을 것으로 생각된다.

## 결 론

직장암의 근치적 절제 후 국소 재발은 골반강내 재발이 가장 흔한 형태였고 전신 재발의 경우 간, 폐에서의 재발이 가장 많았다. 국소재발률은 5.7%, 국소 재발과 전신 재발이 함께 나타난 경우가 2.7%였으며 3기 이상의 고위험군의 중요 재발 양상은 간등의 전신 재발이므로 치료 성적을 향상시키기 위해서는 재발의 위험 요인을 찾기 위한 노력과 함께 이에 따른 효과적인 특성화된 치료 방법이 필요할 것으로 생각된다.

## REFERENCES

- 1) 한국 중앙암등록본부 · 보건복지부. 한국중앙암등록 사업 연례 보고서. 2001.
- 2) Pihl E, Hughes ESR, McDermot FT, Milne BJ, Price AB. Disease free survival and recurrence after resection of colorectal cancer. *J Surg Oncol* 1981;16:333-41.
- 3) Galandiuk S, Wieand HS, Moertel CG, Cha SS, Fitzgibbons RJ Jr, Pemberton JH, et al. Pattern of recurrence after curative resection of carcinoma of colon and rectum. *Surg Gynecol Obstet* 1992;174:27-32.
- 4) Hurst PA, Prout WG, Kelly JM, Bannister JJ, Walker RT. Local recurrence after low anterior resection using the staple gun. *Br J Surg* 1982;69:275-6.
- 5) Heald RJ, Ryall RDH. Recurrence and survival after total mesorectal excision for rectal cancer. *Lancet* 1986;i:1479-82.
- 6) McCall JL, Cox MR, Wattoo DA. Analysis of local recurrence rates after surgery alone for rectal cancer. *Int J Colorectal Dis* 1995;10:126-32.
- 7) MacFarlane JK, Ryall RDH, Heald RJ. Mesorectal excision for rectal cancer. *Lancet* 1993;341:457-60.
- 8) Moriya Y, Sugihara K, Akasu T, Fujita S. Patterns of recurrence after nerve-sparing surgery for rectal adenocarcinoma with special reference to loco-regional recurrence. *Dis Colon Rectum* 1995;38:1162-8.
- 9) Ross A, Rusnak C, Weirnerman B, Kuechler P, Hayashi A, Maclachlan G, et al. Recurrence and survival after surgical management of rectal cancer. *Am J Surg* 1999;177(5):392-5.
- 10) Joh NS, Kim NK, Yun SH, Kim HG, Min JS. Lymph node metastases and tumor deposits in the mesorectum distal to rectal cancer; a need of total mesorectal excision. *KCPS* 1999; 15:273-9.
- 11) Adam JJ, Mohamdee MO, Martin IG, Scott N, Finan PJ, Johnston D, et al. Role of circumferential margin involvement in the local recurrence of rectal cancer. *Lancet* 1994;344: 707-11.
- 12) Gastrointestinal Tumor Study Group. Prolongation of the disease free interval in surgically treated rectal carcinoma. *N Engl J Med* 1985;312:1465-72.
- 13) Hermanek P, Hermanek PJ. Role of the surgeon as a variable in the treatment of rectal cancer. *Semin Surg Oncol* 2000; 19(4):329-35.
- 14) Porter GA, Soskolne CL, Yakimets WW, Newman SC. Surgeon-related factors and outcome in rectal cancer. *Ann Surg* 1998; 227:157-67.
- 15) Weiss L, Grundmann E, Torhorst J, Hartveit F, Moberg I, Eder M, et al. Hematogenous metastatic patterns in colonic carcinoma: an analysis of 1541 necropsies. *J Pathol* 1986;150:195-203.
- 16) Blumgart LH, Fong Y. Surgical options in the treatment of hepatic metastasis from colorectal cancer. *Curr Probl Surg* 1995;32:333-421.
- 17) Fong Y, Cohen AM, Fortner JG, Enker WE, Turnbull AD, Coit DG, et al. Liver resection for colorectal metastases. *J Clin Oncol* 1997;15:938-46.
- 18) Adson MA, Van Heerden JA, Adson MH, Wagner JS, Ilstrup DM. Resection of hepatic metastases from colorectal cancer. *Arch Surg* 1984;119:647-51.
- 19) Steele G Jr, Ravikumar TS. Resection of hepatic metastases from colorectal cancer. *Ann Surg* 1989;210:127-38.
- 20) Bengtsson G, Carlsson G, Hafstrom L, Jonsson PE. Natural history of patients with untreated liver metastases from colorectal cancer. *Am J Surg* 1981;141:586-9.
- 21) Oxley EM, Ellis H. Prognosis of carcinoma of the large bowel in the presence of liver metastases. *Br J Surg* 1969;56:149-52.
- 22) McCormack PM, Ginsberg KB, Bains MS, Burt ME, Martini N, Rusch VW, et al. Accuracy of chest x-ray and CT scan in lung metastases and the implication for the role of thoracoscopy. *Ann Thorac Surg* 1993;56:863-6.
- 23) Brister SJ, de Varennes B, Gordon PH, Sheiner NM, Pym J. Contemporary management of pulmonary metastases of colorectal origin. *Dis Colon Rectum* 1988;31:786-92.
- 24) O'Connell MJ, Martenson JA, Wieand HS, Krook JE, Macdonald JS, Haller DG, et al. Improving adjuvant therapy for rectal cancer by combining protracted infusion fluorouracil with radiation therapy after curative surgery. *N Engl J Med* 1994;331:502-7.
- 25) Bekradda M, Cvitkovic E. New possibilities in chemotherapy for colorectal cancer. *Ann Oncol* 1999;10(suppl 6):105-11.
- 26) Bokey EL, Ojerskog B, Chapuis PH, Dent OF, Newland RC, Sinclair G. Local recurrence after curative excision of the rectum for cancer without adjuvant therapy: role of total anatomical dissection. *Br J Surg* 1999;86:1164-70.