

## 대장암 간전이 환자에 대한 간 절제시 선행화학요법이 술 후 합병증에 미치는 영향

아주대학교 의과대학 외과학교실, <sup>1</sup>병리학교실

박지민 · 김봉완 · 김영배<sup>1</sup> · 석재연<sup>1</sup> · 백옥주 · 오승엽 · 서광욱

### Is Preoperative Chemotherapy Safe for Patients with Colorectal Liver Metastases Undergoing Metastasectomy?

Ji Min Park, M.D., Bong Wan Kim, M.D., Young Bae Kim, M.D.<sup>1</sup>, Jae Yeon Seok, M.D.<sup>1</sup>,  
Ok Joo Paek, M.D., Seung Yeop Oh, M.D., Kwang Wook Suh, M.D.

Departments of Surgery and <sup>1</sup>Pathology, Ajou University School of Medicine, Suwon, Korea

**Purpose:** Controversies regarding preoperative versus postoperative chemotherapy for patients having hepatic metastases of colorectal primary made us elucidate the safety of chemotherapy. By examining the histopathologic changes in the liver following preoperative chemotherapy and analyzing the relation between surgical outcomes and preoperative chemotherapy, we were able to answer whether preoperative chemotherapy is safe.

**Methods:** We analyzed 38 patients who underwent chemotherapy before resection of hepatic metastasis from colorectal primary, retrospectively. Types of chemotherapy regimen were FL (5-FU+leucovorin), FOLFOX4 (oxaliplatin+5-FU+leucovorin), and FOLFIRI (irinotecan+5-FU+leucovorin). Results of liver function tests were compared before and after preoperative chemotherapy. One pathologist reviewed the degree of hepatic injury from resected specimens. Associations between the histological findings of hepatic injury and surgical outcomes and chemotherapeutic agents were examined.

**Results:** Histopathologic analysis revealed severe liver injury was present in 12 patients (31.6%). In further detail, moderate to severe sinusoidal dilatation was found in 3 patients (25%), steatosis of more than 30% was identified in 9 patients (75%), and steatohepatitis Kleiner score of  $\geq 4$  in 5 patients (41.7%). Preoperative chemotherapy did not affect the biochemical profiles of liver function. The overall perioperative complication rate was 5.3% (n=2). There was no difference in postoperative morbidity or mortality from reported results following hepatectomy.

**Conclusion:** We found preoperative chemotherapy definitely induced histopathologic changes of hepatotoxicities. Even so, preoperative chemotherapy did not increase morbidity or mortality after hepatic metastasectomy. Preoperative chemotherapy seems to be safe in performing curative hepatic resection for the metastases. (J Korean Surg Soc 2011;80:36-42)

**Key Words:** Chemotherapy, Colon cancer, Metastasis

중심 단어: 화학요법, 대장암, 전이

## 서론

간은 대장암 환자에게서 가장 흔한 원격전이 장기로서, 근치적 절제술 이후에도 약 40~50%까지, 그리고 원발 대

책임저자: 서광욱, 경기도 수원시 영통구 원천동 산 5번지  
☎ 443-721, 아주대학교 의과대학 외과학교실  
Tel: 031-219-5208, Fax: 031-219-5755  
E-mail: suhkw@ajou.ac.kr

접수일 : 2010년 10월 4일, 게재승인일 : 2010년 12월 17일

장암의 진단 당시 약 25%의 환자에서 간 전이가 동반되는 것으로 보고되고 있다.(1,2) 간 전이(colorectal liver metastasis, CLM)가 병발하는 경우 전반적인 예후는 아직 불량하지만 간 절제술만이 장기 생존을 기대할 수 있는 유일한 치료 방법이며, 성공적으로 간 절제술이 시행된 증례들을 대상으로 한 몇 가지 임상연구들에서 5년 생존율이 45~60% 정도까지 보고된 바 있다.(3-6) CLM에 대한 치료 성적의 향상은 비단 간 절제술의 발전 때문만이 아니고 영상 진단 기법의 발전에 기인한 적절한 환자의 선택, 그리고 무엇보다도 최근 20여 년 동안에 개발된 새로운 화학요법 제제와 표적치료제 등의 임상 적용이 중요한 요인이라 할 수 있다.(2)

CLM의 치료에는 간 절제술만으로는 불충분하며 항암화학요법이 동반되어야 치료효과를 극대화 할 수 있는데, 항암화학요법을 간 절제술 이전에 하는 것이 좋은지 아니면 절제술 이후에 하는 것이 더 좋은지에 대해서는 아직 논란이 되고 있다.(2,3,7) 선행 화학요법은 절제가 불가능한 병변을 절제 가능하게 하고 항암약물 치료의 반응을 미리 관찰할 수 있으며, 무병 기간과 생존율을 향상시키고 전이 병소의 크기를 줄임으로써 근치적 절제술(R0)을 높인다는 장점이 있다.(1,8) 그러나 단점으로는 화학요법에 반응이 없을 경우 수술적 치료가 불필요하게 지연될 수 있고, 화학요법에 대한 반응으로 영상 진단상 기존의 전이 병소가 없어지는 경우 완치여부를 판단하기 어려우며, 항암 화학요법으로 인해 정상 간 조직이 손상될 수 있다는 우려 등이 그것이다.(1,8)

저자들은 특히 화학요법이 간 손상을 병발시킬 수 있다는 우려에 대해 답을 얻고자 하였으며, 본 연구를 통해 CLM 환자들 중 선행 화학요법이 시행되고 근치적 목적의 간 절제술이 시행된 증례들을 대상으로 간 절제 수술 전후의 간 기능의 변화와 정상 간 조직의 손상여부를 측정하여 전이성 간암에 대한 수술적 절제시 선행 화학요법을 시행해도 안전하가를 알아보고자 하였다.

## 방 법

본 연구는 2000년 9월부터 2008년 8월까지 본원에서 원발성 결장, 직장암의 간 단독 전이가 병발된 환자들 중 선행 화학요법 후 근치목적의 간 절제술이 시행된 38명의 환자를 대상으로 한 후향적 연구이다. 본원에서는 간 단독 전이가 진단된 증례가 간 절제술의 적응증에 해당하다 하더라

도 병변의 크기 축소를 유도하고 약제 반응성 여부의 확인 그리고 영상의학적으로 찾지 못하는 미세 전이의 치료를 위해 선행 화학요법을 시행하는 것을 치료 원칙으로 하고 있다. 대상환자들의 의무기록을 조사하였으며, 시행된 선행 화학요법의 종류는 FL요법(5-fluorouracil 400 mg/m<sup>2</sup>+leucovorin 30 mg/m<sup>2</sup>, 4주 간격으로 5일간 투여), FOLFOX4요법(5-fluorouracil 초회량 400 mg/m<sup>2</sup> 후 600 mg/m<sup>2</sup> 점적 정주+oxaliplatin 85 mg/m<sup>2</sup>+leucovorin 200 mg/m<sup>2</sup>, 2주 간격으로 2일간 투여) 및 FOLFIRI요법(5-fluorouracil 초회량 400 mg/m<sup>2</sup> 후 600 mg/m<sup>2</sup> 점적 정주+irinotecan 180 mg/m<sup>2</sup>+leucovorin 200 mg/m<sup>2</sup>, 2주 간격으로 2일간 투여)이었으며 FL은 7예에서, FOLFOX4는 20예에서, FOLFIRI는 11예에서 각각 시행되었다. 화학요법은 3주기마다 복부 전산화 단층촬영으로 간 병변의 개수와 크기를 측정하여 전이병변의 수와 크기가 줄어든 경우(단일 직경이 30% 이상 감소)를 부분관해로, 그리고 완전히 소멸된 경우를 완전관해로 정의하였는데 부분관해가 일어나는 경우 3주기를 더 추가하였고 병변의 크기와 개수가 변화없는 안정적 병변(stable disease)으로 판정된 시점을 간 절제술의 적응 시점으로 결정하였으며, FOLFIRI 시행군 2예에서는 골수 억제와 설사 등의 화학요법의 독성으로 인해 3주기 후에 간절제술을 시행하였다. 38예 모두에서 첫 3주기 후 영상의학적 부분관해를 관찰할 수 있어서 다른 화학요법으로 교체할 필요는 없었고 완전관해를 보인 증례는 없었다. FL군에서는 평균 6 (3~7) 주기, FOLFOX4군에서는 평균 5.3 (3~12) 주기, FOLFIRI군에서는 평균 5.5 (3~10) 주기만에 간 절제술이 시행되었다.

시행된 항암화학요법의 종류와 간 절제술의 종류, 간 절제술 전후의 간 기능의 변화, 절제된 간 조직 표본에서의 정상간의 손상 정도, 그리고 수술 후 합병증 및 사망률을 조사하였다. 또한 수술 전 항암화학요법이 간 절제술에 미치는 영향을 측정하고자 간 손상 정도와 항암 약물과의 관계, 그리고 조직학적인 간 손상 정도와 수술 후 합병증과의 상관 관계를 분석하였다.

화학 치료 전후 간 기능 검사는 첫 번째 화학 치료를 위해 입원시 시행한 혈액 검사와, 화학 치료 종료 후 간 절제술을 위해 입원시 시행한 혈액 검사에서 AST, ALT, 프로트롬빈 시간, 총단백질, 알부민, 총빌리루빈 수치를 비교하였다. 수술 후 합병증은 간 기능 저하를 포함한 간 담도계 합병증과 출혈, 감염 등 간 담도계외 합병증으로 나누어 분석하였고, 간 부전(liver failure)은 술 후 총빌리루빈이 10 mg/dl 이상인 경우로 정의하였다.(8,9)

## 1) 조직학 소견 평가

절제된 간 조직에서 중앙으로부터 적어도 1 cm 이상 떨어진 비 중앙성 간 실질을 hematoxylin/eosin 과 Masson's trichrome 염색한 후 한 명의 병리전문의가 손상 정도를 측정하였다. 간 손상의 조직학적인 범주는 동모양 혈관의 확장 (sinusoidal dilatation, SD), 간 실질의 지방증 (steatosis), 지방성 간염 (steatohepatitis, SH)으로 정하였다. 간 소엽의 1/3 이하에서 SD 소견이 관찰된 경우를 경도 SD, 1/3~2/3에서 관찰된 경우를 중등도 SD, 2/3 이상에서 관찰된 경우를 중증 SD로 등급을 정하였다. Steatosis는 macrovesicular steatosis 혹은 microvesicular steatosis가 간 소엽에서 관찰되는 면적을 %로 분석하였고, SH는 Kleiner의 점수체계에 분류하였다.(10) 중등도 이상의 SD, steatosis > 30%, Kleiner score  $\geq 4$ 의 SH 중 하나 이상을 만족하는 경우에 대해 심한 간 손상으로 정의하였다(Fig. 1).(10-12)

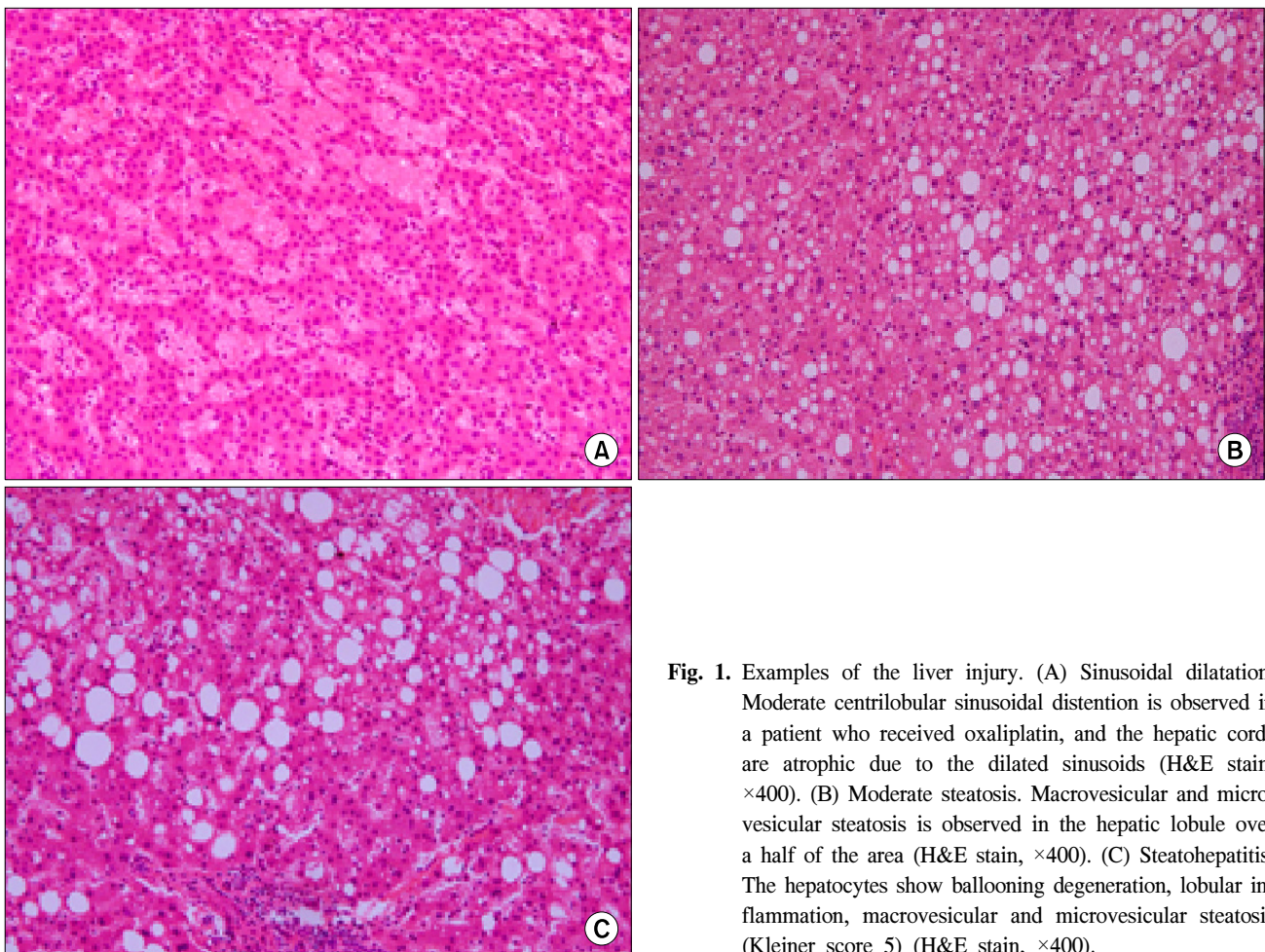
## 2) 통계분석

자료의 통계학적 분석은 SPSS ver. 17.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA)을 이용하였다. 임상병리학적 특징은  $\chi^2$ -test를 통하여 검정하였고 통계학적 유의수준은 P값이 0.05 미만일 때로 정의하였다.

## 결 과

## 1) 환자군의 특성, 원발암 소견 및 간 절제술의 종류

대상 환자의 평균 연령은 53.6 (38~75)세였으며, 남자는 26명, 여자는 12명이었다. 평균 체질량지수는 23.1 (16.4~35.3)이었다. 간 전이 병변의 개수는 평균 2.6 (1~5)개였으며 단일 병변이 18예 (47.4%), 2~3개의 병변이 17예 (44.7%), 4개 이상의 병변이 3예 (7.9%)였다. 간 절제술의 방법으로는 구역 절제술(segmentectomy) 21예(55.3%), 엽 절제



**Fig. 1.** Examples of the liver injury. (A) Sinusoidal dilatation. Moderate centrilobular sinusoidal distention is observed in a patient who received oxaliplatin, and the hepatic cords are atrophic due to the dilated sinusoids (H&E stain,  $\times 400$ ). (B) Moderate steatosis. Macrovesicular and microvesicular steatosis is observed in the hepatic lobule over a half of the area (H&E stain,  $\times 400$ ). (C) Steatohepatitis. The hepatocytes show ballooning degeneration, lobular inflammation, macrovesicular and microvesicular steatosis (Kleiner score 5) (H&E stain,  $\times 400$ ).

**Table 1.** Relationship between chemotherapy regimen and severe liver injury

Chemotherapy regimen	Sinusoidal dilatation* (n=3)	Steatosis >30% (n=9)	Steatohepatitis <sup>†</sup> (n=5)	Incidence (%)	P-value
5-FU <sup>‡</sup> alone (n=7)	0	1	1	28.6	0.395
Oxaliplatin + 5-FU (n=20)	3	5	2	50.0	
Irinotecan + 5-FU (n=11)	0	3	2	45.5	

\*Rubbia-Brandt grade 2 or 3; <sup>†</sup>Kleiner score  $\geq 4$ ; <sup>‡</sup>FU = fluorouracil.

술(hemihepatectomy)이 16예(42.1%), 확대엽절제술(extended hemihepatectomy)이 1예(2.6%)였다.

## 2) 화학 요법 전후의 생화학적 간 기능의 변화

선행 화학요법의 평균 기간은 6.3 (3~12) 주기였으며, 화학요법 종결 후부터 수술까지 소요된 평균 시간은 47.9 (15~188)일이었다. 화학요법이 간 기능에 어느 정도 영향을 미치는가를 알아보기 위해 화학요법이 시행되기 전의 간 기능 수치와 마지막 주기가 끝난 후의 간 기능 수치를 비교하였다. AST (U/L)는  $23.17 \pm 6.92$  vs.  $33.97 \pm 13.96$ , ALT (U/L)는  $23.57 \pm 12.47$  vs.  $32.57 \pm 15.40$ , 프로트롬빈 시간(초)은  $13.29 \pm 1.52$  vs.  $12.42 \pm 0.63$ , 혈중 총 단백질(g/dl)이  $6.61 \pm 0.56$  vs.  $7.05 \pm 0.54$ , 혈중 알부민(g/dl)은  $3.75 \pm 0.34$  vs.  $4.11 \pm 0.42$ , 혈중 총 빌리루빈(mg/dl)은  $0.62 \pm 0.28$  vs.  $0.71 \pm 0.36$  이었으며 모든 항목에서 P값이 0.1 이상으로 유의한 차이는 관찰되지 않았다.

## 3) 간 손상 정도와 항암화학요법 종류 및 시행 횟수의 상관관계

전체 38명의 환자 중 36명(94.7%)에서 정도 이상의 간 손상의 소견이 관찰 되었다. 조직학적으로 심한 간 손상의 정의, 즉 SD가 중등도 이상이거나, steatosis가 간 실질의 30% 이상에서 관찰되는 경우, 또는 SH가 Kleiner의 분류상 4점 이상인 경우에 해당했던 증례는 12명(31.6%)이었다. 심한 간손상의 조직학적인 소견을 보인 증례와 화학요법의 종류와의 연관성을 분석한 결과 FL 투여 군에서는 28.6%에서 심한 간 손상을 보인 반면, FOLFOX4 투여 군에서는 50.0%, FOLFIRI 투여 군에서는 45.5%에서 심한 간 손상이 관찰되어 화학요법 약제가 많아질수록 심한 간 손상의 빈도가 증가하였으나(P=0.395) 세 군간에 통계학적 유의성은 없는 것으로 나타났다(Table 1). 약물의 투여 횟수와 간 손상의 상관 관계를 확인 하기 위하여 화학요법 종류에 관계없이 6 주기 이하 시행 군과 그 이상 시행된 군 간에 간 손상도를

**Table 2.** Types of postoperative complication

Complication	Number of patient (%)
Overall	2 (5.3)
Non-hepatic complications	0
Cardiovascular	0
Pulmonary	2
Acute renal failure	0
Ileus	0
Hemorrhage	0
Infection	0
Hepatic complications	0
Liver failure	0
Bile leak/biloma	0
Biliary stricture	0
Portal vein thrombosis	0

비교하였을 때, 6주기 이하 시행 군에서 심한 간 손상이 관찰된 경우는 21.7%, 6주기 이상 시행 군에서는 46.7%에서 심한 간 손상이 관찰되어 화학요법의 횟수가 증가할수록 간 손상도 심해졌지만 유의한 차이는 관찰되지 않았다(P=0.157). 그 외에 간 손상 정도는 환자의 음주력(P=1.000)이나 당뇨병 유무(P=1.000), 그리고 체질량지수 23이상의 비만(P=1.000) 등과는 관련이 없었다.

## 4) 간 절제수술 후의 합병증 및 사망률

수술 후 이환율은 간 부전, 담즙 누출, 담도 협착, 간문맥 혈전 등의 간 담도계 합병증과 심혈관계, 호흡계, 급성 신부전, 장마비, 출혈, 감염 등의 간 담도계 외 합병증으로 나누어 분석하였다. 수술 후 합병증은 총 2예에서 있었으며 2예 모두 수술 후 일시적인 흉수였고, 특별한 시술 없이 호전되었다(Table 2). 재원 유무에 상관없이 수술 후 60일 내 사망률은 0%였다. 수술 후 합병율은 문헌고찰을 통한 일반적인 간 절제술 후의 합병율에 비해 차이가 없는 것으로 분석되었다.(9,13-15)

## 고 찰

대장암에서 병발하는 간 전이는 환자의 예후에 영향을 미치는 중요한 인자로서 절제 가능한 간 전이의 경우 외과적 절제가 표준 치료방법으로 알려져 있다.(16,17) 하지만 간 절제술을 시행한 환자의 70~85%에서 치료적 절제술을 시행한 5년 이내에 재발을 경험하게 되며, irinotecan, oxaliplatin, bevacizumab 등의 화학 요법이 이러한 재발을 감소시키고 치료에 대한 반응을 높이는 데 중요한 역할을 한다.(7,18) 지난 10여 년 동안 항암화학요법 제제의 발전으로 간 전이에 대해 화학 치료와 적극적인 간 절제술을 시행하면서 CLM의 치료 성적의 향상이 보고되고 있다.(7,8,19) 그러나 여러 연구에서 화학요법 제제의 간 독성을 보고하면서 선행 화학요법이 수술 후 결과에 미치는 영향과, 수술 전 화학요법이 과연 안전한가에 대해 관심이 집중되고 있으며 특히 안전성에 대한 논란이 계속되고 있는 상태이다.

Vauthey 등(11)은 간 절제술 전 화학요법이 SH를 유발하고 술 후 90일 이내 사망률을 증가시킨다고 보고한 바 있다. EORTC Intergroup trial 40983에서도 FOLFOX4 화학요법이 간 절제술 후 유병률 증가와 관계가 있다고 제시하였다.(20) 이에 반해, Scoggins 등(21)은 간 절제술 전 화학요법이 술 후 유병률, 사망률, 무병기간, 생존율을 증가시키지 않는다고 주장하였다. Scoggins 등의 연구에서는 간 절제술을 시행한 전체 186명의 환자 중 90명(48%)에서 수술 후 합병증이 발생하였지만 간 절제술 전 화학요법을 시행한 군과 화학요법을 시행하지 않은 군 간의 차이는 없었다. 또한 수술 후 90일 이내 사망한 5명의 환자 중 사망 원인이 간 부전인 3명의 환자는 모두 수술 전 화학 요법을 시행하지 않은 군이었다.(21) Tanaka 등(22)은 5개 이상의 전이 병소가 있는 48명의 환자에서 5-fluorouracil, leucovorin, irinotecan, 혹은 oxaliplatin으로 화학 치료를 시행한 결과를 분석하여 수술 전 화학 치료를 시행하지 않은 군보다 생존율이 높았다고 보고하였다.

본 연구에서는 선행 화학요법 후 근치적 간 절제술을 시행한 CLM 환자들의 간 손상 여부와 수술 후 결과에 대해 분석하였다. 지금까지 보고된 연구들과 유사하게 간 절제술 후 얻은 정상 간 조직에서 SD, steatosis, 혹은 SH의 간 손상이 관찰되었다. 항암화학치료 전 정상 간 조직에 대해서는 조직학적 평가를 시행한 바가 없으므로 SD, steatosis, 혹은 SH의 간 손상이 정확히 항암화학치료로 인한 것인지

감별하기 위해 환자들의 음주력, 당뇨 유무, 체질량지수를 함께 분석하였다. 조직학 소견에서 간 손상 유무는 음주력, 당뇨, 체질량지수 23 이상의 비만과는 관련이 없는 것으로 측정되어, 선행 화학요법에 의한 간 손상이라고 판단하였다.

기존에 발표된 연구들에서 화학요법 제제가 추가될수록 심한 간 손상의 빈도가 유의하게 증가한다고 보고하였는데 본 연구에서는 FOLFOX4와 FOLFIRI 투여군에서 FL 투여군보다 간 손상의 빈도가 증가하였으나 통계학적인 유의성은 없었으며( $P=0.395$ ) 이는 더 많은 증례로 연구해 볼 필요가 있다.(23,24) 특정 항암제와 간 독성 간의 연관성에 대해서 Pawlik 등(8)은 선행 화학요법이 시행된 153예를 분석하여 oxaliplatin이 SD와 관련이 있다고 보고하기도 하였는데 본 연구에서는 중등도 이상의 SD를 보인 3명은 모두 oxaliplatin으로 화학치료를 받은 환자였으나 oxaliplatin과 SD 간의 통계학적인 유의성은 없는 것으로 관찰 되었고( $P=0.769$ ) 이는 더 많은 증례에 대해 다시 한번 분석을 해 볼 필요가 있다고 생각된다.

선행 화학요법으로 인해 간 절제술 후 합병증이 증가된다는 보고들이 있는데, Aloia 등의 연구에서는 12차례 이상의 화학치료를 시행한 환자 군에서 수술 중 수혈량이 증가하였다고 보고하였다.(25,26) Cummings 등(27)은 화학치료 후 간 절제술을 시행한 833예를 분석하여 이 중 384예에서 합병증이 발생하였으며, 수술 후 출혈이 130예(15.8%)로 가장 많은 부분을 차지하였다고 보고했다. 그러나 본 연구에서는 선행 화학요법 전후의 생화학적 간 기능에서도 유의한 변화를 관찰할 수 없었으며 간 절제술 후 수혈, 중재적 시술, 재수술을 필요로 할 정도의 출혈이 있었던 증례는 없었다. 간 절제술 후 합병증이 발생한 경우는 정도의 홍수가 발생하였던 2예로 모두 조직학 소견에서 간 손상이 없었던 환자들이었으며 수술 후 60일 이내 사망한 경우는 없었으므로 조직학적인 간 손상 정도와 수술 후 합병증 발생 및 사망률과 관련이 없다는 결론을 얻었다.

이와 같은 결과를 바탕으로 대장암의 간 전이에 대해 선행 화학요법을 시행하는 것은 정상 간 조직에 간 손상을 일으키는 것은 분명하지만 수술 후 합병증 발생과 사망률에는 영향을 미치지 않는다고 결론을 내릴 수 있다. 물론 치료 성적의 향상을 위해 수술 기법, 적절한 항암제의 선택, 항암화학치료 후 적합한 간 절제 시기 결정 등이 중요하며, 더 많은 환자 군을 대상으로 적극적인 연구가 이루어져야 할 것이다.

## 결 론

본 연구에서는 선행 화학요법을 시행하고 근치적 목적의 간 절제술을 시행한 38명의 CLM 환자 중 12명(31.6%)에서 조직학적으로 간 손상이 관찰되어 다른 저자들의 발표와 유사한 결과를 얻었다. 그러나 선행 화학요법은 생화학적인 간 기능에는 영향을 주지 않았으며 조직학적으로 간 손상이 관찰된다 하더라도 이는 수술 후 합병증 발생 및 사망률과 연관성이 없는 것으로 확인되었다. 따라서 CLM 환자에 대한 선행 화학요법 후 간 절제술은 비교적 안전하게 시행될 수 있을 것으로 판단된다.

## REFERENCES

- 1) Benoist S, Nordlinger B. The role of preoperative chemotherapy in patients with resectable colorectal liver metastases. *Ann Surg Oncol* 2009;16:2385-90.
- 2) Small R, Lubezky N, Ben-Haim M. Current controversies in the surgical management of colorectal cancer metastases to the liver. *Isr Med Assoc J* 2007;9:742-7.
- 3) Reddy SK, Zorzi D, Lum YW, Barbas AS, Pawlik TM, Ribero D, et al. Timing of multimodality therapy for resectable synchronous colorectal liver metastases: a retrospective multi-institutional analysis. *Ann Surg Oncol* 2009;16:1809-19.
- 4) Abdalla EK, Adam R, Bilchik AJ, Jaeck D, Vauthey JN, Mahvi D. Improving resectability of hepatic colorectal metastases: expert consensus statement. *Ann Surg Oncol* 2006;13:1271-80.
- 5) Tomlinson JS, Jarnagin WR, DeMatteo RP, Fong Y, Kornprat P, Gonen M, et al. Actual 10-year survival after resection of colorectal liver metastases defines cure. *J Clin Oncol* 2007;25:4575-80.
- 6) Aloia TA, Vauthey JN, Loyer EM, Ribero D, Pawlik TM, Wei SH, et al. Solitary colorectal liver metastasis: resection determines outcome. *Arch Surg* 2006;141:460-6; discussion 6-7.
- 7) Lubezky N, Geva R, Shmueli E, Nakache R, Klausner JM, Figer A, et al. Is there a survival benefit to neoadjuvant versus adjuvant chemotherapy, combined with surgery for resectable colorectal liver metastases? *World J Surg* 2009;33:1028-34.
- 8) Pawlik TM, Olinio K, Gleisner AL, Torbenson M, Schulick R, Choti MA. Preoperative chemotherapy for colorectal liver metastases: impact on hepatic histology and postoperative outcome. *J Gastrointest Surg* 2007;11:860-8.
- 9) Martin RC 2nd, Brennan MF, Jaques DP. Quality of complication reporting in the surgical literature. *Ann Surg* 2002;235:803-13.
- 10) Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M, Behling C, Contos MJ, Cummings OW, et al. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2005;41:1313-21.
- 11) Vauthey JN, Pawlik TM, Ribero D, Wu TT, Zorzi D, Hoff PM, 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.
- 12) Rubbia-Brandt L, Audard V, Sartoretti P, Roth AD, Brezault C, Le Charpentier M, et al. Severe hepatic sinusoidal obstruction associated with oxaliplatin-based chemotherapy in patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol* 2004;15:460-6.
- 13) Sitzmann JV, Greene PS. Perioperative predictors of morbidity following hepatic resection for neoplasm. A multivariate analysis of a single surgeon experience with 105 patients. *Ann Surg* 1994;219:13-7.
- 14) Tsao JJ, Loftus JP, Nagorney DM, Adson MA, Ilstrup DM. Trends in morbidity and mortality of hepatic resection for malignancy. A matched comparative analysis. *Ann Surg* 1994;220:199-205.
- 15) Schroeder RA, Marroquin CE, Bute BP, Khuri S, Henderson WG, Kuo PC. Predictive indices of morbidity and mortality after liver resection. *Ann Surg* 2006;243:373-9.
- 16) 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.
- 17) Bolton JS, Fuhrman GM. Survival after resection of multiple bilobar hepatic metastases from colorectal carcinoma. *Ann Surg* 2000;231:743-51.
- 18) Lorenz M, Muller HH, Schramm H, Gassel HJ, Rau HG, Ridwelski K, et al. Randomized trial of surgery versus surgery followed by adjuvant hepatic arterial infusion with 5-fluorouracil and folinic acid for liver metastases of colorectal cancer. German Cooperative on Liver Metastases (Arbeitsgruppe Lebermetastasen). *Ann Surg* 1998;228:756-62.
- 19) 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; discussion 6-7.
- 20) Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B, Poston GJ, Schlag PM, Rougier P, et al. Perioperative chemotherapy with FOLFOX4 and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC Intergroup trial 40983): a randomised controlled trial. *Lancet* 2008;371:1007-16.
- 21) Scoggins CR, Campbell ML, Landry CS, Slomiany BA, Woodall CE, McMasters KM, et al. Preoperative chemotherapy does not increase morbidity or mortality of hepatic resection for colorectal cancer metastases. *Ann Surg Oncol* 2009;16:35-41.
- 22) Tanaka K, Adam R, Shimada H, Azoulay D, Levi F, Bismuth H. Role of neoadjuvant chemotherapy in the treatment of multiple colorectal metastases to the liver. *Br J Surg* 2003;90:963-9.



- 23) Kemeny N. Presurgical chemotherapy in patients being considered for liver resection. *Oncologist* 2007;12:825-39.
- 24) Fernandez FG, Ritter J, Goodwin JW, Linehan DC, Hawkins WG, Strasberg SM. Effect of steatohepatitis associated with irinotecan or oxaliplatin pretreatment on resectability of hepatic colorectal metastases. *J Am Coll Surg* 2005;200:845-53.
- 25) Aloia T, Sebah M, Plasse M, Karam V, Levi F, Giacchetti S, et al. Liver histology and surgical outcomes after preoperative chemotherapy with fluorouracil plus oxaliplatin in colorectal cancer liver metastases. *J Clin Oncol* 2006;24:4983-90.
- 26) Hebbbar M, Pruvot FR, Romano O, Triboulet JP, de Gramont A. Integration of neoadjuvant and adjuvant chemotherapy in patients with resectable liver metastases from colorectal cancer. *Cancer Treat Rev* 2009;35:668-75.
- 27) Cummings LC, Payes JD, Cooper GS. Survival after hepatic resection in metastatic colorectal cancer: a population-based study. *Cancer* 2007;109:718-26.