

Surgical Role of Resectable Colorectal Liver Metastases

ธราธิป ศรีสุข

ภาควิชาศัลยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

บทนำ

มะเร็งลำไส้ใหญ่ (colorectal cancer) ที่ตรวจพบว่าเป็นระยะแพร่กระจายตั้งแต่แรกเริ่ม (synchronous metastases) สามารถพบได้ร้อยละ 9-24 ของมะเร็งลำไส้ใหญ่ทั้งหมด^{1, 2} และพบว่าร้อยละ 19 เกิดมะเร็งแพร่กระจายภายหลังติดตามการรักษา (metachronous metastases)³ โดยประมาณ 3 ใน 4 ของผู้ป่วยระยะแพร่กระจาย (metastases) มีการกระจายมาที่ตับซึ่งเป็นอวัยวะที่พบบ่อยที่สุด ส่วนปอดและเยื่อช่องท้องเป็นอวัยวะที่พบการแพร่กระจายของมะเร็งเป็นลำดับที่ 2 และ 3²⁻⁴

โดยธรรมชาติของโรคหากไม่ได้รับการรักษาพบว่าค่ากึ่งกลางของอัตราการอยู่รอด (median overall survival, MOS) อยู่ระหว่าง 5.8-7.5 เดือน^{5, 6} เนื่องจากการรักษาด้วยเคมีบำบัดมีการพัฒนาอย่างต่อเนื่อง จากการรักษาด้วยยาในกลุ่ม 5-FU base เป็นกลุ่ม oxaliplatin base หรือ irinotecan base พบว่ามี median overall survival เพิ่มขึ้น จาก 14.1 เดือน เป็น 16.2-17.4 เดือน^{7, 8} และพบว่าการใช้ยาเคมีบำบัดร่วมกับยา targeted มี median overall survival เพิ่มขึ้นได้เป็น 25-28.7 เดือน⁹

การผ่าตัดมะเร็งกระจายออกทั้งหมด (metastatectomy) ถือเป็นการรักษาที่ดีที่สุดในปัจจุบัน โดยพบว่าผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่ระยะที่ 4 (stage IV) ที่ได้รับการผ่าตัดตับออก (liver resection) กับ ผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่ระยะที่ 3 (stage III) (ไม่มีการผ่าตัดตับ) มีอัตราการอยู่รอดที่ 5 ปี (5-year overall survival rate) ภายหลังการผ่าตัดลำไส้เป็นร้อยละ 45.9 (95% CI 42.4-46.1) และร้อยละ 42.2 (95% CI 41.7-42.7)¹ และจากการสำรวจฐานข้อมูลประชากรของประเทศเนเธอร์แลนด์พบว่าอัตราการผ่าตัดตับในผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่ที่แพร่กระจายมาที่ตับ (colorectal liver metastases) เพิ่มขึ้นจากร้อยละ 5 ในช่วงปี ค.ศ. 1996-1999 เป็นร้อยละ 18 ในช่วงปี ค.ศ. 2008-2011²

Criteria of resectable colorectal liver metastases

แม้ว่าข้อมูลผลลัพธ์ของการผ่าตัดในผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่ที่แพร่กระจายมาที่ตับดีกว่าการรักษาด้วยวิธีอื่นอย่างชัดเจน แต่เกณฑ์ข้อชี้บ่งและข้อห้ามในการผ่าตัดมะเร็งลำไส้ใหญ่และตับมีความแตกต่างกันในแต่ละสถาบัน โดย Takahashi และคณะ¹⁰ ได้ใช้ข้อชี้บ่ง unresectable colorectal liver metastases 1.การตัดสินใจของศัลยแพทย์ที่มีประสบ

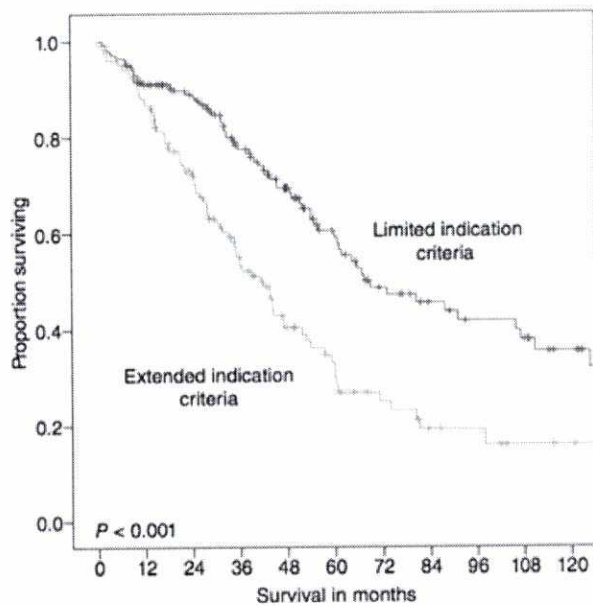
ประการณ์ในการผ่าตัดตับ 2. >4 lesions 3.lesion >5 cm 4.inadequate future liver remnant 5.unable to resect with macroscopically negative margins ซึ่งแตกต่างจาก Ychou และคณะ¹¹ ซึ่งใช้ข้อชี้บ่ง unresectable liver metastases โดยประกอบไปด้วย 1.close contact with major vascular structures 2.future liver remnant predicted to be less than 25-30 % of total liver volume 3. defined as non-resectable by multidisciplinary team

จากผล systematic review โดย Jones และคณะ¹² พบว่ามี 11 ใน 20 รายงานวิจัย ที่เปิดโอกาสให้ศัลยแพทย์ที่ผ่าตัดตับเป็นผู้ตัดสินใจ อย่างไรก็ตาม van Dam และคณะ¹³ เปรียบเทียบกลุ่ม limited indication criteria กับกลุ่ม extended indication criteria (ตารางที่ 1) พบว่า median overall survival (MOS) เท่ากับ 68.8 เดือน [95%CI 46.5-91.1] กับ 41.4 เดือน [95%CI 33.4-49.0, p<0.001] ตามลำดับ (รูปที่ 1) และมี median disease free survival (DFS) เท่ากับ 22.0 เดือน [95%CI 15.8-28.2] และ 10.2 เดือน [95%CI 8.4-11.9, p<0.001] ตามลำดับ และพบว่ากลุ่ม extended indication criteria มีอัตราการผ่าตัดแบบ R1 resection ร้อยละ 22.5 ซึ่งมากกว่ากลุ่ม limited indication criteria ที่มีอัตราการผ่าตัดแบบ R1 resection เพียงร้อยละ 7.1 อย่างชัดเจน (p<0.001)

ตารางที่ 1 indication criteria for resection of colorectal liver metastases

Limited indication criteria	Extended indication criteria
1. Three or less liver metastases	1. Four or more liver metastases
2. Located at one side of liver only	2. Bilateral metastases
3. No signs of extra hepatic metastases	3. Presence of resectable extra hepatic metastases
4. Anticipated resection margin more than 10 mm.	4. Centrally located metastases

(ที่มา: van Dam RM, Lodewick TM, van den Broek MA, de Jong MC, Greve JW, Jansen RL, et al. Outcomes of extended versus limited indications for patients undergoing a liver resection for colorectal cancer liver metastases. HPB : the official journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association. 2014;16(6):550-9.)



Number of patients at risk

LIC	169	137	114	86	63	42	32	25	20	13	12
EIC	129	112	83	56	32	21	13	7	6	3	2

รูปที่ 1 overall survival of colorectal liver metastatic resection

(ที่มา: van Dam RM, Lodewick TM, van den Broek MA, de Jong MC, Greve JW, Jansen RL, et al. Outcomes of extended versus limited indications for patients undergoing a liver resection for colorectal cancer liver metastases. HPB : the official journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association. 2014;16(6):550-9.)

Liver parenchymal transection

การสูญเสียเลือดในระหว่างการผ่าตัด ภาวะแทรกซ้อน และอัตราการตาย เป็นหนึ่งในปัจจัยสำคัญในการเลือกเทคนิคในการตัดตับ ปัจจุบันมีอุปกรณ์มากมายช่วยให้การผ่าตัดสามารถทำได้ง่ายขึ้น และเพื่อสูญเสียเลือดน้อยลงจะอย่างไรก็ตามเทคนิคแต่ละชนิด ขึ้นอยู่กับความชำนาญของศัลยแพทย์ที่ทำการผ่าตัดตับ finger fracture และ clamp-crush เป็นวิธีพื้นฐาน ที่ไม่ต้องการอุปกรณ์ที่ซับซ้อนและสามารถใช้ในการตัดเนื้อตับได้อย่างปลอดภัย

Takayama และคณะ¹⁴ ได้เปรียบเทียบการผ่าตัดด้วย clamp-crush เทียบกับการใช้ CUSA พบว่าไม่มีความแตกต่างในเรื่องของอัตราการตาย ภาวะแทรกซ้อนและการสูญเสียเลือดในระหว่างผ่าตัด ส่วน Garancini และคณะ¹⁵ ได้รายงานผลในการรักษาเทียบเท่ากันระหว่างการผ่าตัดด้วย bipolar vessel sealing device กับวิธี clamp-crush

Lesurtel และคณะ¹⁶ พบว่าการใช้ hydrojet ในการตัดตับมีการสูญเสียเลือดและเพิ่มอัตราการให้เลือด เมื่อเทียบ

กับการผ่าตัดด้วยวิธี clamp-crush ในขณะที่ Lupo และคณะ¹⁷ พบว่าการผ่าตัดด้วยวิธี radiofrequency-assisted liver transection ไม่มีความแตกต่างในเรื่องของอัตราการตาย และการเสียเลือดในระหว่างผ่าตัด แต่พบว่ามีภาวะแทรกซ้อนเพิ่มมากกว่าการใช้วิธี clamp-crush

Timing of liver resection

ในอดีตการพิจารณาผ่าตัดตับ ส่วนใหญ่จะเลือก two-stage approach (colorectal first) ซึ่งจะทำให้การผ่าตัดมะเร็งส่วนลำไส้ใหญ่ก่อน แล้วหากสามารถผ่าตัดมะเร็งต้นกำเนิดได้หมด จึงดำเนินการผ่าตัดเอามะเร็งส่วนที่แพร่กระจายมาที่ตับอีกครั้ง จุดมุ่งหมายเพื่อลดภาวะแทรกซ้อนจากการผ่าตัดในช่วง 2 ทศวรรษที่ผ่านมา ได้มีการผ่าตัดมะเร็งส่วนลำไส้ใหญ่พร้อมกับมะเร็งกระจายที่ตับ(simultaneous resection) เพื่อลดปัญหาของการเติบโตเพิ่มขึ้นของมะเร็งที่ตับภายหลังการผ่าตัดลำไส้ใหญ่ ซึ่งทำให้ไม่สามารถผ่าตัดมะเร็งออกได้ทั้งหมด

Slesser และคณะ¹⁸ ได้ทำ systematic review เปรียบเทียบระหว่างการผ่าตัด simultaneous resection กับ delay resection พบว่าการผ่าตัดทั้ง 2 วิธี แม้ว่าจะไม่พบความแตกต่างในเรื่อง ภาวะแทรกซ้อนระหว่างและหลังการผ่าตัด overall survival rate และ disease-free survival rate อย่างไรก็ตามกลุ่มผู้ป่วยมีความแตกต่างกันมากเนื่องจากกลุ่ม simultaneous resection มีความรุนแรงของการกระจายน้อยกว่ากลุ่ม delay resection

ในปี ค.ศ.2006 Mentha และคณะ¹⁹ ได้นำเสนอวิธีการ liver first approach โดยให้ยาเคมีบำบัดแบบ neoadjuvant และได้ทำการผ่าตัดมะเร็งที่แพร่กระจายมาตับก่อน แล้วจึงผ่าตัดมะเร็งที่ต้นกำเนิด โดยมีแนวคิดว่าการได้ยาเคมีบำบัดและรีบผ่าตัดควบคุมมะเร็งแพร่กระจายที่ตับก่อน ซึ่งเป็นสาเหตุสำคัญของการเสียชีวิต น่าจะสามารถเพิ่มอัตราการรอดชีวิต จากอย่างไรก็ตามการศึกษาของ Mayo และคณะ²⁰ โดยเปรียบเทียบผู้ป่วย 3 กลุ่ม จำนวน 1,004 ราย โดยกลุ่ม liver first approach ไม่พบว่ามีผลแตกต่างในด้านอัตราการอยู่รอด เมื่อเทียบกับ simultaneous resection และ delay resection อาจสรุปได้ว่าปัจจุบันยังไม่มีวิธีใดที่ได้ผลดีกว่าอย่างชัดเจน จึงสามารถเลือกพิจารณาตามความเหมาะสมของศัลยแพทย์ที่จะทำการผ่าตัดในแต่ละสถาบัน

Surgical margin

ระยะห่างจากขอบผ่าตัดกับก้อนมะเร็ง(surgical margin) เป็นหนึ่งในปัจจัยสำคัญที่จะชี้บ่งอัตราการกลับเป็นซ้ำและอัตราการอยู่รอด ในอดีตการผ่าตัดมะเร็งกระจายที่ตับจะพยายามตัดให้ได้ขอบห่างจากมะเร็งอย่างน้อย 1 ซม. แต่

หลายครั้งด้วยข้อจำกัดของการกระจายซึ่งอาจอยู่ที่ขั้วหรือใกล้หลอดเลือดสำคัญที่ต้องรักษาไว้ อาจทำให้ขอบที่ผ่าตัดอยู่ใกล้เส้นเลือดที่ตึงใจไว้

จากการทำ systematic review and meta-analyse^{21, 22} ใน ค.ศ.2012 ได้เปรียบเทียบกลุ่มที่ได้รับการผ่าตัดตับออกทั้งหมดแล้ว surgical margin > 1 cm กับ surgical margin < 1 cm พบว่าไม่มีความแตกต่างของ 5-year overall survival rate [RR=1.11(95%CI= 0.98-1.27)] แต่กลุ่ม surgical margin > 1 ซม. มี 5-year disease-free survival rate ที่ดีกว่า [RR=1.55(95%CI 1.25-1.91)]

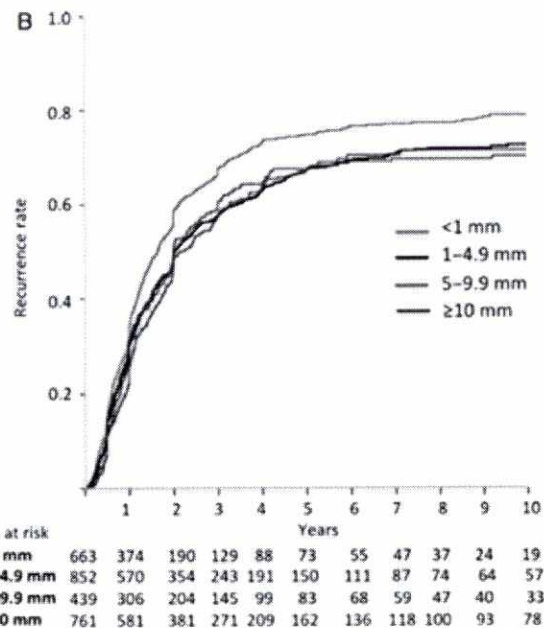
ในปี ค.ศ.2014 Hamady และคณะ²³ ได้รายงานผลการศึกษาในผู้ป่วย 2,715 ราย ที่ได้รับการผ่าตัดมะเร็งแพร่กระจายมาที่ตับทั้งหมด โดยมี 5-year overall survival rate เท่ากับร้อยละ 40 โดยทำการแบ่งกลุ่มเพื่อวิเคราะห์หรือออกตามระยะห่างจากขอบผ่าตัดกับก้อนมะเร็ง (surgical margin) เป็นกลุ่มที่ 1. margin<1 mm 2. margin=1-4.9 mm 3. margin =5-9.9 mm 4. margin 10 mm พบว่าในกลุ่มที่ 2-4 มีอัตราการกลับมาเป็นมะเร็งซ้ำไม่แตกต่างกันและน้อยกว่ากลุ่มที่ 1 และพบว่า disease-free survival rate ในกลุ่มที่ margin<1 mm เทียบกับกลุ่มที่ margin $\geq$ 1 mm มี hazard ratio 1.5 (95%CI 1.3-1.7, p<0.001) (รูปที่ 2)

ปัจจุบันอาจกล่าวได้ว่า 1 มม. ถือเป็นระยะห่างจากขอบผ่าตัดกับก้อนมะเร็งกระจาย(one-mm cancer free margin) ที่จะเป็นมาตรฐานในการพิจารณาการผ่าตัดมะเร็งออกทั้งหมดเพื่อให้โอกาสผู้ป่วยในการผ่าตัดได้มากขึ้นและยังคงอัตราการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งที่เท่าเดิม^{23, 24}

Surgical technique of liver resection

non-anatomical resection(NAR) ถือเป็นพื้นฐานของการผ่าตัดรักษามะเร็งกระจายที่ตับ (รูปที่ 3) กรณีที่มะเร็งแพร่กระจายมรจำนวนน้อยสามารถทำได้ง่ายและไม่ซับซ้อนแต่อย่างไรก็ตามการเข้าใจกายวิภาคของตับอย่างดี จะช่วยให้สามารถประเมินบริเวณที่จะต้องผ่าตัดตับออกได้ดียิ่งขึ้น ใน ค.ศ. 2012 ได้มีการทำ meta-analyses²⁵ ของ non-randomized control studies โดยเปรียบเทียบกับวิธีการผ่าตัดแบบ anatomical liver resection (AR) แม้ว่าการผ่าตัดด้วยวิธี NAR จะมีแนวโน้มที่จะมีภาวะแทรกซ้อน อัตราการตายและอัตราการอยู่รอดที่ 5 ปีที่ดีกว่าเล็กน้อย แต่ไม่มีความแตกต่างในทางสถิติของการรักษาทั้ง 2 วิธี

การประเมินก้อนมะเร็งกระจายที่ตับก่อนผ่าตัด (preoperative evaluation) ด้วย computed tomography (CT scan) มี sensitivity ในตรวจตั้งแต่ร้อยละ 88.8-98.5 เมื่อก้อนมะเร็งขนาดตั้งแต่ 1 ซม.ขึ้นไป หากก้อนมีขนาดน้อยกว่า 1 ซม. จะพบว่า sensitivity จะต่ำลงเหลือเพียงร้อยละ 34.6²⁶ Ferrero



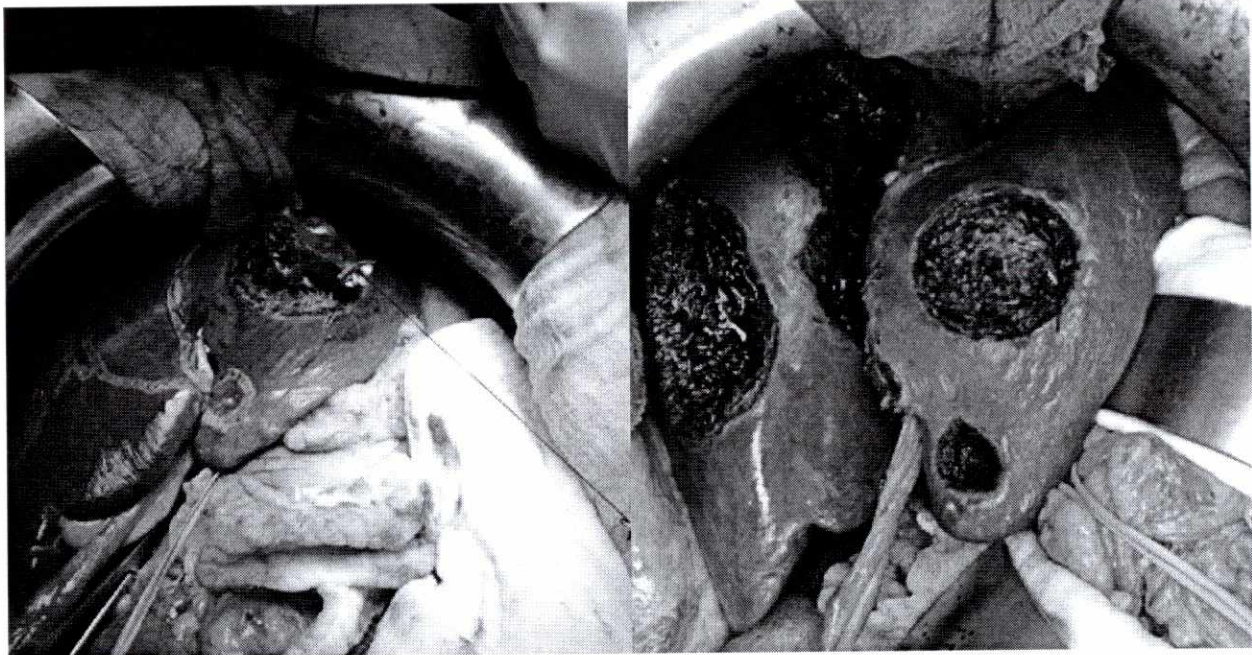
รูปที่ 2 recurrence rate compare with surgical margin (ที่มา: Hamady ZZ, Lodge JP, Welsh FK, Toogood GJ, White A, John T, et al. One-millimeter cancer-free margin is curative for colorectal liver metastases: a propensity score case-match approach. *Annals of surgery*. 2014; 259(3): 543-8.)

และคณะ²⁷ การตรวจด้วย magnetic resonance imaging (MRI) และ fluorodeoxyglucose positron emission tomography (FDG-PET) พบว่ามี sensitivity เพียงร้อยละ 50.7 และ 42.3 ตามลำดับ (ตารางที่ 2) การตรวจประเมินระหว่างการผ่าตัดด้วยอัลตราซาวด์ (intraoperative ultrasonography, IIOUS) สามารถตรวจพบก้อนมะเร็งแพร่กระจายเพิ่มเติมจากการตรวจประเมินก่อนผ่าตัด 280 จาก 1,578 ตำแหน่ง คิดเป็นร้อยละ 17.6 และส่งผลทำให้มีการเปลี่ยนแปลงการตัดสินใจเลือกกระบวนการผ่าตัด ในผู้ป่วย 130 จาก 515 ราย คิดเป็นร้อยละ 27.2

อย่างไรก็ตามการประเมินในระหว่างผ่าตัด (intraoperative evaluation) ควรใช้ข้อมูลทั้ง pre-operative evaluation ร่วมกับการประเมินด้วยการมองเห็น (visual inspection) การคลำ (palpation) และการใช้อัลตราซาวด์ในระหว่างผ่าตัด (IIOUS) เพื่อให้ได้ complete resection

Strategy for large and multiple liver metastases

ในช่วง 2 ทศวรรษที่ผ่านมาเทคนิคการผ่าตัดตับมีการพัฒนาเพื่อมุ่งหวังว่าจะเพิ่มโอกาสสำเร็จในการผ่ามะเร็งที่แพร่กระจาย ในปี ค.ศ. 1994 Kawasaki และ Makuuchi²⁸ ได้นำเสนอวิธีการอุดเส้นเลือดดำที่ตับ (portal vein embolization,



รูปที่ 3 การผ่าตัดแบบ non-anatomical resection ใน multiple colorectal liver metastases

ตารางที่ 2 Preoperative imaging modalities data²⁷

Characteristic	No. (%) or median $\pm$ SD
Number of imaging studies per patient	3 $\pm$ 0.7
US	515 (100)
CT	470 (90.9)
MRI	260 (50.7)
PDG-PET	218 (42.3)
Days between last imaging and surgery	18 $\pm$ 12.5
Number of LMs	2 $\pm$ 2.7
Maximun LM diameter, cm	2.7 $\pm$ 2.5

(ที่มา: Hata S, Imamura H, Aoki T, Hashimoto T, Akahane M, Hasegawa K, et al. Value of visual inspection, bimanual palpation, and intraoperative ultrasonography during hepatic resection for liver metastases of colorectal carcinoma. World journal of surgery. 2011;35:2779-87.)

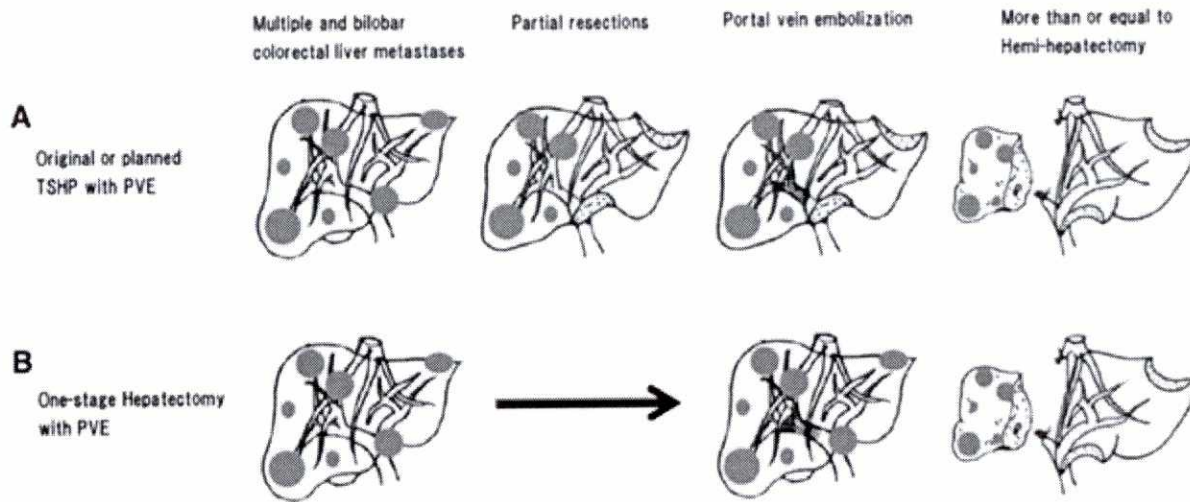
PVE) เพื่อให้เนื้อตับด้านที่มีมะเร็งขนาดเล็กลงจากการอุดเส้นเลือด และตับอีกข้างมีการขยายขนาดเพิ่มขึ้น เพื่อผ่าตัด extensive liver resection (รูปที่ 4)

Yamashita และคณะ³⁰ ได้รายงานผลในผู้ป่วย 117 ราย ที่ต้องผ่าตัดแบบ major hepatectomy เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ได้ทำ PVE ก่อนผ่าตัดเทียบกับไม่ได้ทำ PVE พบว่าสามารถผ่าตัดมะเร็งแพร่กระจายจำนวน ≤ 5 ตำแหน่ง เป็นร้อยละ 51 กับ 18.2 ตามลำดับ และวิธีการผ่าตัดแบบ extended hepatectomy พบร้อยละ 63.3 กับ 54.5 ตามลำดับ โดยผลลัพธ์ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญในเรื่องภาวะ

แทรกซ้อนและอัตราการอยู่รอดที่ 3 ปี

ใน ค.ศ. 2000 Adam และคณะ³¹ ได้เสนอวิธีผ่าตัดตับ 2 ครั้ง (two-stage hepatectomy, TSH) ในกรณีที่มะเร็งแพร่กระจายที่ตับทั้ง 2 ข้างโดยการผ่าตัดครั้งแรกจะเอามะเร็งออกบางส่วน และรอให้ตับบางส่วนมีการขยายขนาดแล้วจึงผ่าตัดส่วนที่เหลือออกทั้งหมด ซึ่งหากการผ่าตัดครั้งที่ 2 จะต้องตัดปริมาณตับมากกว่าร้อยละ 60 ของเนื้อตับที่มีอยู่ จะพิจารณาทำ PVE เพื่อลดภาวะแทรกซ้อน เช่น การทำงานของตับล้มเหลว (post hepatectomy liver failure) Brouquet และคณะ³² รายงานผลผ่าตัดด้วยวิธี two-stage hepatectomy พบว่ามีอัตราการตายที่ 90 วันเท่ากับร้อยละ 6 มีภาวะแทรกซ้อนที่รุนแรงร้อยละ 22 มีอัตราอยู่รอดที่ 5 ปี เท่ากับร้อยละ 51 อย่างไรก็ตาม ร้อยละ 27 ของผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดครั้งที่ 1 ไม่ได้รับการผ่าตัดครั้งที่ 2 ซึ่งผู้ป่วยกลุ่มนี้มีอัตราการรอดชีวิตที่ 3 ปี เพียงร้อยละ 15 เทียบกับกลุ่มที่ไม่สามารถผ่าตัดได้และได้ยาเคมีบำบัดอย่างเดียวมีอัตราการรอดชีวิตที่ 3 ปี เป็นร้อยละ 42 ผู้ป่วยร้อยละ 19-27³¹⁻³³ ไม่สามารถได้รับการผ่าตัดครบทั้ง 2 ครั้ง เพราะเนื่องจากมะเร็งมีการเติบโตระหว่างรอการผ่าตัดครั้งที่ 2 และไม่สามารถเพิ่มขนาดปริมาณตับที่เหลือในอนาคต (future liver remnant) ได้เพียงพอ ค่ากึ่งกลางของระยะเวลาระหว่างผ่าตัดครั้งที่ 1 กับผ่าตัดครั้งที่ 2 เท่ากับ 39 วัน (20-180 วัน)³³

Schnitzbauer และคณะ³⁴ ค.ศ. 2012 ได้นำเสนอวิธีการผ่าตัดแบบ associating liver partition with portal vein



รูปที่ 4 แสดงวิธีการผ่าตัดแบบ two-stage hepatectomy with PVE(A) กับ one-stage hepatectomy with PVE(B)
(ดัดแปลงจาก: Yamashita S, Hasegawa K, Takahashi M, Arita J, Sakamoto Y, Aoki T, et al. Hobson's choice two-stage hepatectomy for multiple and bilobar colorectal liver metastases with portal vein embolization: report of two cases. *Surgery today*. 2015;45(4):511-6.)

ligation for staged hepatectomy (ALPPS) โดยใช้หลักการผ่าตัด 2 ครั้ง ครั้งแรกผ่าตัดเอามะเร็งออกบางส่วนและทำการผูกเส้นเลือดดำที่เข้าตับ (portal vein ligation, PVL) ส่วนที่คาดว่าจะตัดเนื้อตับออกในอนาคตและทำการผ่าแบ่งเนื้อตับ (split liver partition) โดยเก็บเส้นเลือด hepatic artery และ hepatic vein ไว้ก่อน และทำการผ่าตัดเอามะเร็งส่วนที่เหลืออีกครั้ง โดยค่ากึ่งกลางของระยะเวลาหลังการผ่าตัดครั้งแรกได้รับการผ่าตัดครั้งที่ 2 เป็น 9 วัน (ระหว่าง 5-28 วัน) (รูปที่ 5)

Schadde และคณะ^{35, 36} เปรียบเทียบการผ่าตัดแบบ two-stage hepatectomy กับ ALPPS พบว่าอัตราการตายที่ 3 เดือนเท่ากับร้อยละ 6 และร้อยละ 9-15 (OR= 2.47 (0.34–17.45, $p = 0.368$)) ตามลำดับ และอัตราการเกิดภาวะแทรกซ้อนที่รุนแรงหลังการผ่าตัดครั้งที่ 1 และครั้งที่ 2 เท่ากับร้อยละ 2.4 กับ 14.6 (OR= 6.9(1.4–34.8, $p = 0.019$)) และเท่ากับร้อยละ 14.8 กับ 27.1 (OR= 2.0(0.6–6.5, $p = 0.238$)) ตามลำดับ

แม้ว่ากลุ่มที่ได้รับการผ่าตัด ALPPS มีอัตราการขยายตัวของปริมาณตับส่วนที่เหลือในอนาคต (future liver remnant) เท่ากับ 34.7 ลบ.ซม./วัน (IQR 26.4–48.5) และกลุ่มที่ได้รับการทำ PVE/PVL เท่ากับ 2.8 ลบ.ซม./วัน (IQR 1.69–5.81) (รูปที่ 6) อัตราการผ่าตัดเอามะเร็งออกได้สำเร็จเท่ากับร้อยละ 100 และร้อยละ 65 ตามลำดับ แต่อัตราการอยู่โดยปราศจากการเติบโตของมะเร็งที่ 1 ปีเท่ากับร้อยละ 46-67 กับร้อยละ 48-80 ตามลำดับ^{35, 37}

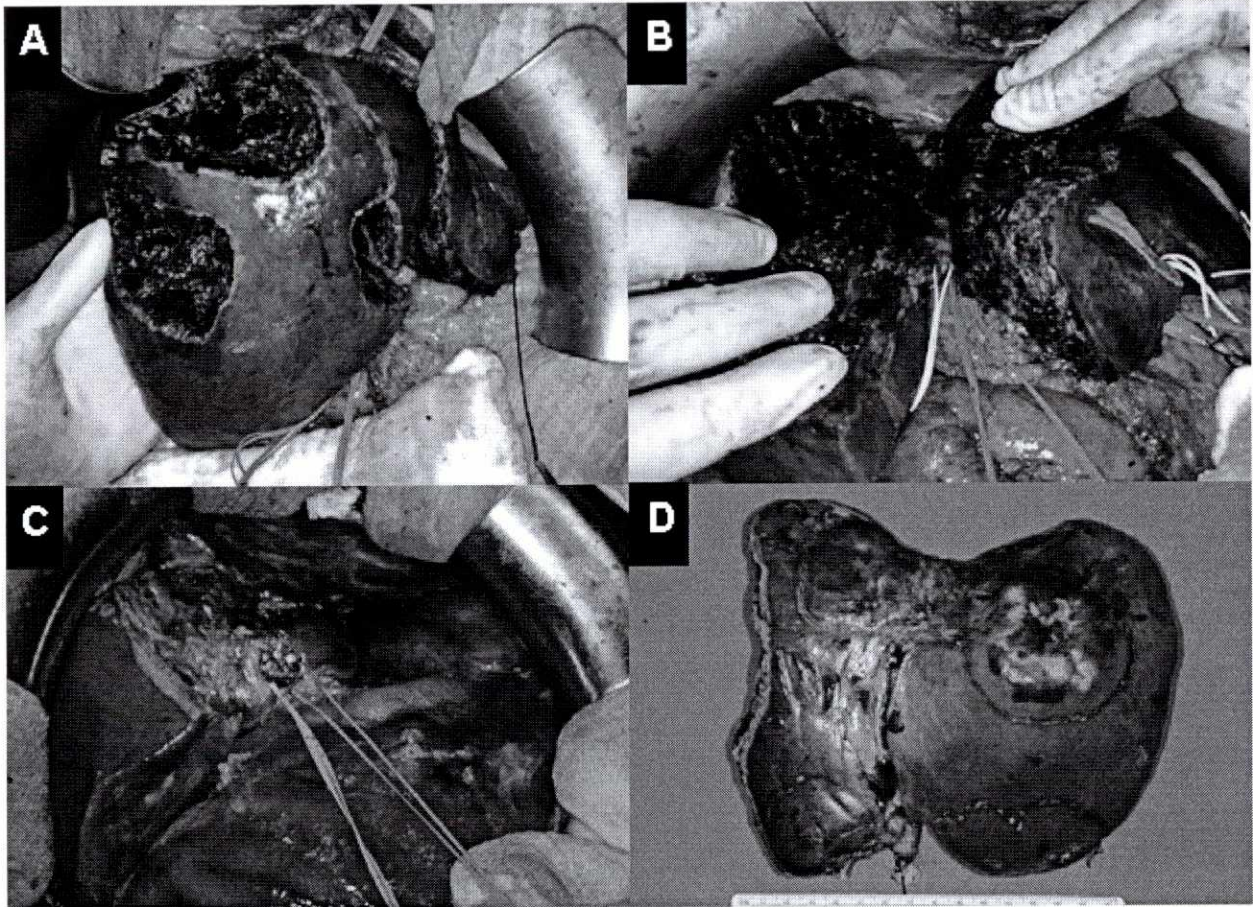
Prognostic and predictive factors

ในปี ค.ศ. 1999 Fong และคณะ³⁸ ได้ศึกษาผู้ป่วยจำนวน 1,001 ราย ที่ Memorial Sloan-Kettering Cancer Center ผู้ป่วยทั้งหมดได้รับการผ่าตัดมะเร็งแพร่กระจายที่ตับ โดยมีเกณฑ์การผ่าตัดคือ

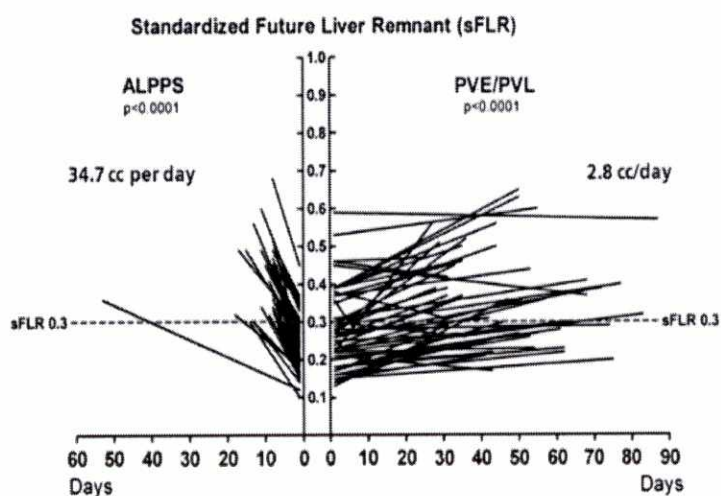
1. Medical fitness for major laparotomy
 2. No signs on preoperative imaging of disseminated disease
 3. Tumours anatomically confined within the liver such that adequate liver parenchyma could be preserved.
- พบว่า มี 5 ปัจจัยที่มีผลต่ออัตราการการอยู่รอด ได้แก่
1. nodal status of primary
 2. disease-free interval from the primary to discovery of the liver metastases of <12 months
 3. number of tumours >1
 4. preoperative CEA level >200 ng/ml
 5. size of the largest tumour >5 cm
- โดยสามารถคิดเป็นคะแนนได้ตั้งแต่ 0-5 พบว่ามีอัตราการอยู่รอดที่ 5 ปี (ตารางที่ 3)

เนื่องจากปัจจัยที่บ่งบอกการพยากรณ์โรคมียากมายและแตกต่างกันในแต่ละการศึกษา Kanas และคณะ³⁹ ได้ทำการศึกษา systematic review และ meta-analyses ของ prognostic factors ในช่วงปี ค.ศ. 1999-2010 โดยวิเคราะห์จาก 54 งานวิจัย โดยพบว่าปัจจัยที่บ่งชี้อัตราการอยู่รอดได้แก่

1. CEA ≤ 200 ng/ml (RR 1.92 (95%CI 1.14–3.22))
2. Presence of extrahepatic disease (RR 1.88 (95%CI 1.50–2.37))
3. Poor differentiation of tumour grade (RR 1.88



รูปที่ 5 Associating liver partition with portal vein ligation for staged hepatectomy(ALPPS) in multiple colorectal liver metastases (A)first-stage non-anatomical resection, (B)Split liver partition, (C)complete 2nd stage extended left hepatectomy, (D)specimen after 2nd-stage



รูปที่ 6 แผนภูมิเปรียบเทียบการเติบโตของมาตรฐาน ปริมาณตับส่วนที่เหลือในอนาคต (sFLR) โดยกำหนดปริมาตรก่อนผ่าตัด ครั้งที่ 1 (กลาง) และปริมาตรก่อนผ่าตัด ครั้งที่ 2 ใน ALPPS (ซ้าย) และ PVE / PVL (ขวา) บรรทัด เส้นประ แสดงถึงเกณฑ์พิจารณา การผ่าตัดตับที่ปลอดภัย โดยกำหนด มาตรฐานปริมาณตับส่วนที่เหลือในอนาคต เท่ากับ 30%³⁵

(ที่มา: Schadde E, Ardiles V, Slankamenac K, Tschuor C, Sergeant G, Amacker N, et al. ALPPS offers a better chance of complete resection in patients with primarily unresectable liver tumors compared with conventional-staged hepatectomies: results of a multicenter analysis. World journal of surgery 2014;38:1510-9.)

ตารางที่ 3 ความสัมพันธ์ของ overall survival กับ predictive score

Score	Survival (%)					Median (mo)
	1-yr	2-yr	3-yr	4-yr	5-yr	
0	93	79	72	60	60	74
1	91	76	66	54	44	51
2	89	73	60	51	40	47
3	86	67	42	25	20	33
4	70	45	38	29	25	20
5	71	45	27	14	14	22

Each risk factor is one point: node-positive primary, disease-free interval <12 months, >1 tumor, Size >5 cm, CEA >200 ng/ml.

(ที่มา: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. *Annals of surgery*. 1999;230(3):309-18; discussion 18-21.)

(95%CI 1.32–2.67))

4. Positive surgical margin (RR 2.02 (95%CI 1.65–2.48))

5. Nodal positive (RR 1.59 (95%CI 1.46–1.73))

6. Tumour diameter >3 cm (RR 1.52 (95%CI 1.28–1.80))

ปัจจัยที่ได้กล่าวเบื้องต้นนอกถึงความเสี่ยงที่ผู้ป่วยจะมีโอกาสที่มะเร็งจะกลับและอัตราการอยู่รอดชีวิตเท่านั้น Rahbari และคณะ⁴⁰ ได้นำ Memorial Sloan-Kettering Cancer Center clinical risk score (MSKCC-CRS) ที่ได้กล่าวมาแล้ว เพื่อใช้ในการประเมินการให้เคมีบำบัดหลังผ่าตัดมะเร็งแพร่กระจายที่ตับ โดยศึกษาในผู้ป่วย 297 ราย ได้รับยาเคมีบำบัด 116 ราย พบว่าเมื่อแบ่งกลุ่ม high risk โดยมี MSKCC-CRS > 2 และได้รับเคมีบำบัดมี overall survival ที่ดีกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับเคมีบำบัด (HR 0.40; 95% CI 0.23–0.69) ในทางกลับกันกลุ่ม low risk โดยมี MSKCC-CRS > 2 ไม่มีความแตกต่างระหว่างกลุ่มที่ได้รับและไม่ได้รับเคมีบำบัด (HR 0.90; 95% CI 0.57–1.43)

Adjuvant hepatic arterial infusion chemotherapy

การรักษาด้วย hepatic infusion chemotherapy(HAI) ในผู้ป่วยที่ผ่าตัดไม่ได้พบว่าสามารถลดขนาดก้อนมะเร็งกระจายได้ดีกว่า systemic chemotherapy⁴¹ ในปี ค.ศ. 1998 มีการศึกษา randomized control trial (RCT) ของ Lorenz และคณะ⁴² เปรียบเทียบผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับการผ่าตัดรักษาอย่างเดียว กับกลุ่มที่ได้รับการผ่าตัดและได้รับ HAI ด้วยยา

5-fluorouracil กับ folinic acid(5-FU/FA) ในผู้ป่วย 226 ราย พบว่า median overall survival เท่ากับ 40.8 เดือน กับ 34.5 เดือน (HR= 0.76 (95%CI 0.50-1.15) ตามลำดับ และ median survival time to progression เท่ากับ 13.7 เดือน กับ 14.2 เดือน ตามลำดับ

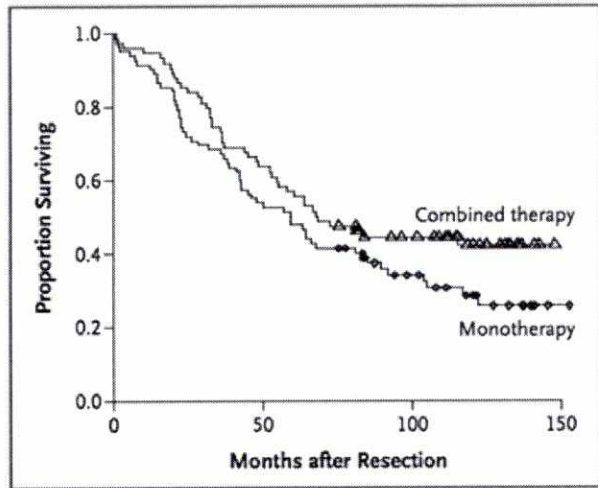
ในทางกลับกันในปี ค.ศ. 1999 Kemeny และคณะ⁴⁴ ได้ศึกษาผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดมะเร็งแพร่กระจายทั้งหมด 156 คน โดยสุ่มผู้ป่วยออกเป็น 2 กลุ่ม กลุ่มที่ได้รับการรักษา combine treatment ด้วย HAI และ systemic chemotherapy ด้วยยา 5-fluorouracil กับ leucovorin(5-FU/LV) เทียบกับกลุ่มที่ได้ยา systemic chemotherapy อย่างเดียว พบว่า 5-year overall survival rate เท่ากับร้อยละ 61 กับ 49 ตามลำดับ และ median overall survival เท่ากับ 72.2 เดือน กับ 59.3 เดือน ตามลำดับ อย่างไรก็ตามแม้ว่าแนวโน้มของกลุ่มรักษาด้วย combine therapy ดูเหมือนจะดีกว่า แต่ยังไม่พบความแตกต่างทางสถิติระหว่าง 2 กลุ่ม และพบว่า 2-year progression-free survival rate เท่ากับร้อยละ 57 กับ 42 ตามลำดับ และ median progression-free survival time เท่ากับ 37.4 เดือน กับ 17.2 เดือน ตามลำดับ โดยพบว่ามีความแตกต่างทางสถิติเมื่อพิจารณาด้วย Wilcoxon test (p=0.01) แต่ไม่พบความแตกต่างทางสถิติเมื่อพิจารณาด้วย log-rank test (p=0.06)

ในปี ค.ศ. 2005 Kemeny และคณะ⁴³ ได้รายงานผลต่อเนื่องหลังจากติดตามผู้ป่วยทุกคนอย่างน้อย 6 ปี และมี median follow up time เท่ากับ 10.3 ปี พบว่า median overall progression-free survival เท่ากับ 31.3 เดือน ในกลุ่ม combine therapy กับ 17.2 เดือน (p=0.02) ในกลุ่ม systemic chemotherapy และพบว่า 10-year overall survival rate เท่ากับร้อยละ 41.1 กับ 27.2 ตามลำดับ (รูปที่ 7)

Adjuvant systemic chemotherapy

ในทศวรรษที่ผ่านมาได้มีการศึกษาแบบ randomized control trial เปรียบเทียบประสิทธิภาพของการให้เคมีบำบัดในผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดมะเร็งแพร่กระจายมาที่ตับ พบว่ามี 3 รายงานที่เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ได้รับการผ่าตัดมะเร็งแพร่กระจาย(surgery alone) กับกลุ่มที่ได้รับ adjuvant chemotherapy (ตารางที่ 4)

Porter และคณะ⁴⁵ พบว่ารักษาด้วย adjuvant chemotherapy ด้วยทั้ง 5-FU/LV น่าจะลดโอกาสกลับเป็นซ้ำ โดยมี 5-year disease-free survival เท่ากับร้อยละ 33.5 เทียบกับร้อยละ 26.7 ในกลุ่มที่ surgery alone (P= 0.028) HR = 0.66 (95%CI: 0.46-0.96) เนื่องจากงานวิจัยต้องหยุดก่อนได้จำนวนผู้ป่วยครบตามที่กำหนด Mitry และคณะ⁴⁶ ได้รวมข้อมูล pool-analysis ระหว่าง FFCD trial 9002 (Portier



รูปที่ 7 overall survival ของผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดมะเร็งแพร่กระจาย และได้รับการรักษา combined therapy กับ systemic chemotherapy

(ที่มา: Kemeny NE, Gonen M. Hepatic arterial infusion after liver resection. The New England journal of medicine. 2005;352(7):734-5.)

และคณะ) และ ENG trial พบว่า 5-year disease-free survival เท่ากับร้อยละ 36.7 กับร้อยละ 27.7 HR 1.32 (95% CI, 1.00 to 1.76) ตามลำดับ และพบว่า 5-year overall survival เท่ากับร้อยละ 52.8 กับร้อยละ 39.6 HR 1.32 (95% CI, 0.95 to 1.82) ตามลำดับ

Hasegawa และคณะ⁴⁹ พบว่า Uracil-tegafur กับ leucovorin (UFT/LV) สามารถลดโอกาสกลับเป็นซ้ำได้ โดยมี 3-year progressive-free survival เท่ากับร้อยละ 38.6 เทียบกับร้อยละ 32.3 ในกลุ่มที่ surgery alone (p = 0.003) HR = 0.56 (95%CI: 0.38-0.83) แต่ไม่พบความแตกต่างของ overall survival ระหว่าง 2 กลุ่ม

อย่างไรก็ตาม Ychou และคณะ⁴⁸ พบว่าการให้ adjuvant chemotherapy ทั้ง 5-FU/LV และ FOLFIRI ได้ผลการรักษาเทียบเท่ากัน แต่ผลข้างเคียงโดยรวมด้านทางเดินอาหารและระบบเลือดพบได้บ่อยกว่าและรุนแรงกว่าในกลุ่มที่ได้ยาสูตร FOLFIRI

แม้ว่าการรักษาด้วย adjuvant chemotherapy หลังการผ่าตัดมะเร็งแพร่กระจายแบบ curative resection น่าจะได้ผลในการลดโอกาสกลับเป็นซ้ำ แต่พบว่าไม่สามารถเพิ่มอัตราการรอดชีวิตเมื่อเทียบกับ surgery alone และมีผู้ป่วยร้อยละ

ตารางที่ 4 ตารางเปรียบเทียบการรักษาด้วย adjuvant systemic chemotherapy⁴⁵⁻⁴⁹

References	No. of patients	Interventions	DFS	OS
Portier ⁴⁵ et al, 2006	171 (86 vs 85)	5-FU/LV vs surgery alone	Median DFS: 24.4 vs 17.6 mo, 5-yr DFS: 33.5% vs 26.7% (P = 0.028) HR = 0.66 (95%CI: 0.46-0.96)	Median OS: 62.1 vs 46.4 mo, 5-yr OS: 51.1% vs 41.9% (P = 0.39) OR = 1.30 (95%CI: 0.71-2.36)
Mitry ⁴⁶ et al, 2008	278 (138 vs 140) (pool analysis include 171 from Portier et al)	5-FU/LV vs surgery alone	Median DFS: 27.9 vs 18.8 mo (P = 0.058) 5-yr DFS: 36.7% vs 27.7% HR 1.32 (95% CI, 1.00 to 1.76)	Median OS: 62.2 vs 47.3 mo (P = 0.095) 5-yr OS: 52.8% vs 39.6% HR 1.32 (95% CI, 0.95 to 1.82)
Ychou ⁴⁷ et al, 2009	306 (153 vs 153)	FOLFIRI vs 5-FU/LV	2-yr DFS: 50.7% vs 46.2% (P = 0.44) HR = 0.89 (95%CI: 0.66-1.19)	3-yr OS: 72.7% vs 71.6% (P = 0.69) HR = 1.09 (95%CI: 0.72-1.64)
Kanemitsu ⁴⁸ et al, 2009	300	FOLFOX6 vs surgery alone	Ongoing trial	Ongoing trial
Hasegawa ⁴⁹ et al, 2016	180 patients (90 vs 90)	UFT/LV vs surgery alone	3-yr PFS: 38.6% vs 32.3% (P = 0.003) HR = 0.56 (95%CI: 0.38-0.83)	5-yr OS: 66.1% vs 66.8% (P = 0.409) HR = 0.80 (95% CI: 0.48-1.35)

ตารางที่ 5 ตารางเปรียบเทียบการรักษาด้วย Peri-operative chemotherapy⁵⁰⁻⁵²

References	No. of patients	Interventions	DFS	OS
Nordlinger ⁵⁰ et al, 2013	364 (171 vs 152)	Peri-operative FOLFOX4 vs surgery alone	Median PFS : 20 mo vs 12.5 mo, 3-yr PFS: 38.2% vs 30.3% (P = 0.0068) HR = 0.81 (95%CI: 0.64-1.02)	Median OS: 61.3 vs 54.3 mo, 5-yr OS: 51.2% vs 47.8% (P = 0.3) HR = 0.88 (95%CI: 0.68-1.14)
Primrose ⁵¹ et al, 2014	236 (119 vs 117)	Peri-operative FOLFOX/CAPOX+ cetuximab vs FOLFOX/CAPOX alone	Median PFS: 14.1 vs 20.5 mo (P = 0.03) HR = 1.48 (95%CI: 1.04-2.12)	Median OS: 39.1 vs 32 mo (P = 0.16) HR = 1.49 (95%CI: 0.86-2.60)
Ayez ⁵² et al, 2015	224	Neo-Adjuvant XELOX vs surgery alone	Ongoing trial	Ongoing trial

8.5-11.1 ที่ต้องหยุดการรักษาด้วยเคมีบำบัดก่อนครบตามกำหนด Nordlinger และคณะ⁵⁰ ได้ศึกษาเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ได้รับเคมีบำบัดก่อนผ่าตัด(peri-operative chemotherapy) โดยใช้ยาสูตร FOLFOX4 เทียบกับกลุ่มที่ surgery alone (ตารางที่ 5) เมื่อพิจารณาแบบ intention to treat ไม่พบความแตกต่างของผลการรักษาทั้ง progression free survival และ overall survival ระหว่าง 2 กลุ่ม

ปัจจุบันเป็นที่ยอมรับแล้วว่า การได้ targeted therapy ใน unresectable colorectal liver metastases จะสามารถเพิ่ม median PFS เมื่อเทียบกับ systemic chemotherapy alone^{53, 54} แต่ในผู้ป่วยที่เป็น potential resectable colorectal liver metastases และได้รับ peri-operative systemic chemotherapy โดยใช้ FOLFOX หรือ CAPOX และ cetuximab ไม่พบความแตกต่างของผลการรักษาไม่ว่า progression free survival หรือ overall survival เมื่อเทียบกับ systemic chemotherapy alone

จากข้อมูลที่มีอยู่ปัจจุบันอาจจะสรุปว่าผู้ป่วยที่เป็น resectable colorectal liver metastases ควรได้รับการผ่าตัดแบบ curative resection และหากจะพิจารณาให้ adjuvant chemotherapy สามารถให้ได้ทั้งสูตร 5-FU/LV หรือ UFT/LV สามารถเพิ่ม disease free survival ได้มากกว่า ผ่าตัดอย่างเดียว

สรุป

ปัจจุบัน metastatic colorectal cancer เราสามารถแบ่งกลุ่มผู้ป่วยออกเป็น 3 กลุ่ม คือ 1. resectable group 2. borderline resectable group และ 3. unresectable group

ในกลุ่มที่สามารถผ่าตัดได้ควรได้รับการผ่าตัดทั้งมะเร็งบริเวณลำไส้และมะเร็งที่แพร่กระจายออกทั้งหมด ไม่ว่าจะใช้เทคนิคไหนก็ตามควรมี surgical margin อย่างน้อย 1 มิลลิเมตร การได้รับ adjuvant chemotherapy มีประโยชน์ในการชะลอโอกาสกลับเป็นซ้ำและจะมีประโยชน์ชัดเจนในกลุ่มที่เป็น high risk

Reference

1. Morris EJ, Forman D, Thomas JD, Quirke P, Taylor EF, Fairley L, et al. Surgical management and outcomes of colorectal cancer liver metastases. The British journal of surgery. 2010;97(7):1110-8.
2. van der Geest LG, Lam-Boer J, Koopman M, Verhoef C, Elferink MA, de Wilt JH. Nationwide trends in incidence, treatment and survival of colorectal cancer patients with synchronous metastases. Clinical & experimental metastasis. 2015;32(5):457-65.
3. Elferink MA, de Jong KP, Klaase JM, Siemerink EJ, de Wilt JH. Metachronous metastases from colorectal cancer: a population-based study in North-East Netherlands. International journal of colorectal disease. 2015;30(2):205-12.
4. Khattak MA, Martin HL, Beeke C, Price T, Carruthers S, Kim S, et al. Survival differences in patients with metastatic colorectal cancer and with single site metastatic disease at initial presentation: results from South Australian clinical registry for advanced colorectal cancer. Clinical colorectal cancer. 2012;11(4):247-54.
5. Bengmark S, Hafstrom 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(1):198-202.
6. Stangl R, Altendorf-Hofmann A, Charnley RM, Scheele J. Factors influencing the natural history of colorectal liver metastases. *Lancet*. 1994;343(8910):1405-10.
 7. Douillard JY, Cunningham D, Roth AD, Navarro M, James RD, Karasek P, 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(9209):1041-7.
 8. de Gramont A, Figer A, Seymour M, Homerin M, Hmissi A, Cassidy J, et al. Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2000;18(16):2938-47.
 9. Heinemann V, von Weikersthal LF, Decker T, Kiani A, Vehling-Kaiser U, Al-Batran SE, et al. FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer (FIRE-3): a randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2014;15(10):1065-75.
 10. Takahashi T, Shibata Y, Tojima Y, Tsuboi K, Sakamoto E, Kunieda K, et al. Multicenter phase II study of modified FOLFOX6 as neoadjuvant chemotherapy for patients with unresectable liver-only metastases from colorectal cancer in Japan: ROOF study. *International journal of clinical oncology*. 2013;18(2):335-42.
 11. Ychou M, Rivoire M, Thezenas S, Quenet F, Delperro JR, Rebischung C, et al. A randomized phase II trial of three intensified chemotherapy regimens in first-line treatment of colorectal cancer patients with initially unresectable or not optimally resectable liver metastases. The METHEP trial. *Annals of surgical oncology*. 2013;20(13):4289-97.
 12. Jones RP, Hamann S, Malik HZ, Fenwick SW, Poston GJ, Folprecht G. Defined criteria for resectability improves rates of secondary resection after systemic therapy for liver limited metastatic colorectal cancer. *European journal of cancer*. 2014;50(9):1590-601.
 13. van Dam RM, Lodewick TM, van den Broek MA, de Jong MC, Greve JW, Jansen RL, et al. Outcomes of extended versus limited indications for patients undergoing a liver resection for colorectal cancer liver metastases. *HPB : the official journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association*. 2014;16(6):550-9.
 14. Takayama T, Makuuchi M, Kubota K, Harihara Y, Hui AM, Sano K, et al. Randomized comparison of ultrasonic vs clamp transection of the liver. *Archives of surgery*. 2001;136(8):922-8.
 15. Garancini M, Gianotti L, Mattavelli I, Romano F, Degrate L, Caprotti R, et al. Bipolar vessel sealing system vs. clamp crushing technique for liver parenchyma transection. *Hepato-gastroenterology*. 2011;58(105):127-32.
 16. Lesurtel M, Selzner M, Petrowsky H, McCormack L, Clavien PA. How should transection of the liver be performed?: a prospective randomized study in 100 consecutive patients: comparing four different transection strategies. *Annals of surgery*. 2005;242(6):814-22, discussion 22-3.
 17. Lupo L, Gallerani A, Panzera P, Tandoi F, Di Palma G, Memeo V. Randomized clinical trial of radiofrequency-assisted versus clamp-crushing liver resection. *The British journal of surgery*. 2007;94(3):287-91.
 18. Slesser AA, Simillis C, Goldin R, Brown G, Mudan S, Tekkis PP. A meta-analysis comparing simultaneous versus delayed resections in patients with synchronous colorectal liver metastases. *Surgical oncology*. 2013;22(1):36-47.
 19. Mentha G, Majno PE, Andres A, Rubbia-Brandt L, Morel P, Roth AD. Neoadjuvant chemotherapy and resection of advanced synchronous liver metastases before treatment of the colorectal primary. *The British journal of surgery*. 2006;93(7):872-8.
 20. Mayo SC, Pulitano C, Marques H, Lamelas J, Wolfgang CL, de Saussure W, et al. Surgical management of patients with synchronous colorectal liver metastasis: a multicenter international analysis. *Journal of the American College of Surgeons*. 2013;216(4):707-16; discussion 16-8.
 21. Cucchetti A, Ercolani G, Cescon M, Bigonzi E, Peri E, Ravaioli M, et al. Impact of subcentimeter margin on outcome after hepatic resection for colorectal metastases: a meta-regression approach. *Surgery*. 2012;151(5):691-9.
 22. Dhir M, Lyden ER, Smith LM, Are C. Influence of margins on disease free survival following hepatic resection for colorectal metastasis: a meta-analysis. *Indian journal of surgical oncology*. 2012;3(4):321-9.
 23. Hamady ZZ, Lodge JP, Welsh FK, Toogood GJ, White A, John T, et al. One-millimeter cancer-free margin is curative for colorectal liver metastases: a propensity score case-match approach. *Annals of surgery*. 2014;259(3):543-8.
 24. Takamoto T, Sugawara Y, Hashimoto T, Shimada K, Inoue K, Maruyama Y, et al. Two-dimensional assessment of submillimeter cancer-free margin area in colorectal liver metastases. *Medicine*. 2016;95(27):e4080.
 25. Sui CJ, Cao L, Li B, Yang JM, Wang SJ, Su X, et al. Anatomical versus nonanatomical resection of colorectal liver metastases: a meta-analysis. *International journal of colorectal disease*. 2012;27(7):939-46.
 26. Hata S, Imamura H, Aoki T, Hashimoto T, Akahane M, Hasegawa K, et al. Value of visual inspection, bimanual palpation, and intraoperative ultrasonography during hepatic



- resection for liver metastases of colorectal carcinoma. *World journal of surgery*. 2011;35(12):2779-87.
27. Ferrero A, Langella S, Giuliani F, Vigano L, Vellone M, Zimmiti G, et al. Intraoperative liver ultrasound still affects surgical strategy for patients with colorectal metastases in the modern era. *World journal of surgery*. 2013;37(11):2655-63.
 28. Kawasaki S, Makuuchi M, Kakazu T, Miyagawa S, Takayama T, Kosuge T, et al. Resection for multiple metastatic liver tumors after portal embolization. *Surgery*. 1994;115(6):674-7.
 29. Yamashita S, Hasegawa K, Takahashi M, Arita J, Sakamoto Y, Aoki T, et al. Hobson's choice two-stage hepatectomy for multiple and bilobar colorectal liver metastases with portal vein embolization: report of two cases. *Surgery today*. 2015;45(4):511-6.
 30. Yamashita S, Hasegawa K, Takahashi M, Inoue Y, Sakamoto Y, Aoki T, et al. One-stage hepatectomy following portal vein embolization for colorectal liver metastasis. *World journal of surgery*. 2013;37(3):622-8.
 31. Adam R, Laurent A, Azoulay D, Castaing D, Bismuth H. Two-stage hepatectomy: A planned strategy to treat irresectable liver tumors. *Annals of surgery*. 2000;232(6):777-85.
 32. Brouquet A, Abdalla EK, Kopetz S, Garrett CR, Overman MJ, Eng C, et al. High survival rate after two-stage resection of advanced colorectal liver metastases: response-based selection and complete resection define outcome. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2011;29(8):1083-90.
 33. Giuliani F, Ardito F, Ferrero A, Aldrighetti L, Ercolani G, Grande G, et al. Tumor progression during preoperative chemotherapy predicts failure to complete 2-stage hepatectomy for colorectal liver metastases: results of an Italian multicenter analysis of 130 patients. *Journal of the American College of Surgeons*. 2014;219(2):285-94.
 34. Schnitzbauer AA, Lang SA, Goessmann H, Nadalin S, Baumgart J, Farkas SA, et al. Right portal vein ligation combined with in situ splitting induces rapid left lateral liver lobe hypertrophy enabling 2-staged extended right hepatic resection in small-for-size settings. *Ann Surg*. 2012;255(3):405-14.
 35. Schadde E, Ardiles V, Slankamenac K, Tschuor C, Sergeant G, Amacker N, et al. ALPPS offers a better chance of complete resection in patients with primarily unresectable liver tumors compared with conventional-staged hepatectomies: results of a multicenter analysis. *World journal of surgery*. 2014;38(6):1510-9.
 36. Schadde E, Ardiles V, Robles-Campos R, Malago M, Machado M, Hernandez-Alejandro R, et al. Early survival and safety of ALPPS: first report of the International ALPPS Registry. *Annals of surgery*. 2014;260(5):829-36; discussion 36-8.
 37. Ratti F, Schadde E, Masetti M, Massani M, Zanella M, Serenari M, et al. Strategies to Increase the Resectability of Patients with Colorectal Liver Metastases: A Multi-center Case-Match Analysis of ALPPS and Conventional Two-Stage Hepatectomy. *Annals of surgical oncology*. 2015;22(6):1933-42.
 38. 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. *Annals of surgery*. 1999;230(3):309-18; discussion 18-21.
 39. Kanas GP, Taylor A, Primrose JN, Langeberg WJ, Kelsh MA, Mowat FS, et al. Survival after liver resection in metastatic colorectal cancer: review and meta-analysis of prognostic factors. *Clinical epidemiology*. 2012;4:283-301.
 40. Rahbari NN, Reissfelder C, Schulze-Bergkamen H, Jager D, Buchler MW, Weitz J, et al. Adjuvant therapy after resection of colorectal liver metastases: the predictive value of the MSKCC clinical risk score in the era of modern chemotherapy. *BMC cancer*. 2014;14:174.
 41. Mocellin S, Pilati P, Lise M, Nitti D. Meta-analysis of hepatic arterial infusion for unresectable liver metastases from colorectal cancer: the end of an era? *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2007;25(35):5649-54.
 42. 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). *Annals of surgery*. 1998;228(6):756-62.
 43. Kemeny NE, Gonen M. Hepatic arterial infusion after liver resection. *The New England journal of medicine*. 2005;352(7):734-5.
 44. Kemeny N, Huang Y, Cohen AM, Shi W, Conti JA, Brennan MF, et al. Hepatic arterial infusion of chemotherapy after resection of hepatic metastases from colorectal cancer. *The New England journal of medicine*. 1999;341(27):2039-48.
 45. Portier G, Elias D, Bouche O, Rougier P, Bosset JF, Saric J, et al. Multicenter randomized trial of adjuvant fluorouracil and folinic acid compared with surgery alone after resection of colorectal liver metastases: FFCD ACHBTH AURC 9002 trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2006;24(31):4976-82.
 46. Mitry E, Fields AL, Bleiberg H, Labianca R, Portier G, Tu D, et al. Adjuvant chemotherapy after potentially curative resection of metastases from colorectal cancer: a pooled analysis of two randomized trials. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2008;26(30):4906-11.



47. Kanemitsu Y, Kato T, Shimizu Y, Inaba Y, Shimada Y, Nakamura K, et al. A randomized phase II/III trial comparing hepatectomy followed by mFOLFOX6 with hepatectomy alone as treatment for liver metastasis from colorectal cancer: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG0603. *Japanese journal of clinical oncology*. 2009;39(6):406-9.
48. Ychou M, Hohenberger W, Thezenas S, Navarro M, Maurel J, Bokemeyer C, et al. A randomized phase III study comparing adjuvant 5-fluorouracil/folinic acid with FOLFIRI in patients following complete resection of liver metastases from colorectal cancer. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2009;20(12):1964-70.
49. Hasegawa K, Saiura A, Takayama T, Miyagawa S, Yamamoto J, Ijichi M, et al. Adjuvant Oral Uracil-Tegafur with Leucovorin for Colorectal Cancer Liver Metastases: A Randomized Controlled Trial. *PloS one*. 2016;11(9):e0162400.
50. Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B, Poston GJ, Schlag PM, Rougier P, et al. Perioperative FOLFOX4 chemotherapy and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC 40983): long-term results of a randomised, controlled, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2013;14(12):1208-15.
51. Primrose J, Falk S, Finch-Jones M, Valle J, O'Reilly D, Siriwardena A, et al. Systemic chemotherapy with or without cetuximab in patients with resectable colorectal liver metastasis: the New EPOC randomised controlled trial. *The Lancet Oncology*. 2014;15(6):601-11.
52. Ayez N, van der Stok EP, de Wilt H, Radema SA, van Hillegersberg R, Roumen RM, et al. Neo-adjuvant chemotherapy followed by surgery versus surgery alone in high-risk patients with resectable colorectal liver metastases: the CHARISMA randomized multicenter clinical trial. *BMC cancer*. 2015;15:180.
53. Saltz LB, Clarke S, Diaz-Rubio E, Scheithauer W, Figer A, Wong R, et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2008;26(12):2013-9.
54. Douillard JY, Siena S, Cassidy J, Tabernero J, Burkes R, Barugel M, et al. Randomized, phase III trial of panitumumab with infusional fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (FOLFOX4) versus FOLFOX4 alone as first-line treatment in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer: the PRIME study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2010;28(31):4697-705.

