

Kirurgisk behandling av levermetastaser fra kolorektal kreft

Sammendrag

Bakgrunn. Leveren er den vanligste lokalisasjon for fjernmetastaser ved kolorektalkreft. Endrede behandlingskriterier og nye behandlingstyper (bl.a. neoadjuvant kjemoterapi, preoperativ portveneembolisering) og kombinasjoner med flere modaliteter gjør at flere pasienter enn tidligere kan opereres med leverreseksjon.

Metode. Artikkelen er en bred, ikke-systematisk gjennomgang av publikasjoner identifisert etter litteratursøk i PubMed for tidsrommet 1996 til juli 2007.

Resultater. Ingen randomiserte studier som sammenlikner leverreseksjon med ikke-operativ behandling av pasienter med levermetastaser fra kolorektalkreft ble funnet. Med unntak av noen få systematiske oversiktsartikler er det stort sett retrospektive pasientserier fra enkeltinstitusjoner som danner det vitenskapelige kunnskapsgrunnlaget. Median overlevelse for pasienter med kolorektale levermetastaser er om lag 20 måneder. Fem års overlevelse er uvanlig. Etter leverreseksjon er femårsoverlevelsen 30–50 %. Postoperative komplikasjoner observeres hos 30–40 % av pasientene, og postoperativ mortalitet er 3–5 %. Rereseksjon kan utføres om nye resektable levermetastaser påvises, og prognosen er da like god som etter den primære metastaseoperasjonen.

Fortolkning. Levermetastasekirurgi er et etablert tilbud. Vurdering av pasienter bør foregå i et tverrfaglig team og pasienter henvises liberalt. Nye behandlingsmuligheter og -kombinasjoner bidrar til at flere pasienter kan opereres, og bedre preoperative seleksjonskriterier fører til bedring av overlevelsen hos dem som blir operert.

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

> Se også side 14

Jon Arne Søreide

jon.soreide@kir.uib.no
Kirurgisk avdeling
Stavanger universitetssjukehus
4068 Stavanger
og
Institutt for kirurgisk fag
Universitetet i Bergen

Kristinn Eiriksson

Oddvar Sandvik
Kirurgisk avdeling
Stavanger universitetssjukehus

Asgaut Viste

Institutt for kirurgiske fag
Universitetet i Bergen
og
Kirurgisk avdeling
Haukeland Universitetssjukehus

Arild Horn

Kirurgisk avdeling
Haukeland Universitetssjukehus

Gjermund Johnsen

Avdeling for gastroenterologisk kirurgi
St. Olavs Hospital

Jon Erik Grønbech

Avdeling for gastroenterologisk kirurgi
St. Olavs Hospital
og
Institutt for kreftforskning og molekylær medisin
Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet

Årlig diagnostiseres mer enn 3 400 nye tilfeller med kreft i tykk- eller endetarm i Norge (1). Halvparten av disse pasientene dør av sin kreftsykdom. Ved diagnosetidspunktet har 15–25 % av pasientene påvist spredning til leveren (synkrone metastaser; diagnostisert innen de første seks måneder fra primærdiagnosen) (2, 3). Fjernmetastaser påvises senere i forløpet (metakrone metastaser) hos 25–40 % av pasientene (3, 4).

Pasienter med ubehandlede levermetastaser har en forventet median overlevelse på 4–6 måneder (5, 6), og behandling med konvensjonell kjemoterapi har i liten grad bedret prognosen (7). Onkologisk behandling med nye medikamenter og medikamentkombinasjoner (oksaliplatin eller irinotekan) gir tumorrespons hos inntil halvparten av pasientene og overlevelse på mellom 12–20 måneder hos enkelte pasienter (8). Men heller ikke denne behandlingen alene kan forventes å være kurativ. Kirurgisk behandling av kolorektale levermetastaser tilbys nå et økende antall pasienter (9–12).

Hensikten med denne artikkelen er å gi en oversikt over kirurgisk behandling av kolorektale levermetastaser.

Metode

Vi gjennomførte et bredt, men ikke-systematisk litteratursøk på Medline/PubMed for tidsrommet 1996 og frem til juli 2007, med søkeordene «liver metastases», «liver resection», «colorectal cancer», «randomised controlled trial», «systematic review» og «meta-analysis». Prospektive studier og oversiktsartikler fra de siste ti årene ble prioritert (1997–2007). Enkelte eldre studier av historisk verdi er inkludert. Kun artikler publisert på engelsk, norsk, dansk eller svensk ble vurdert. Vi fant ingen randomiserte studier der kirurgisk behandling av levermetastaser (leverreseksjon) sammenliknes med ikke-kirurgisk behandling. Kunnskapsgrunnlaget om effekter av levermetastasekirurgi (peroperative komplikasjoner og overlevelse) bygger stort sett på ikke-randomiserte retrospektive pasientserier. Flere av disse studiene er oppsummert i oversiktsartikler (10–12). Disse er sentrale også i vår fremstilling, men i tillegg har vi referert til enkelte andre viktige publikasjoner, først og fremst av nyere dato.

Indikasjoner

Elektiv leverreseksjon for metastaser ble introdusert for mer enn 40 år siden (13). Mellom 20–30 % av pasientene med metastatisk kolorektal kreftsykdom har spredning kun til leveren og er potensielle kandidater for leverreseksjon (4). På tross av økende oppmerksomhet rundt oppfølging etter primærbehandling av pasienter med kolorektal kreft har kun et fåtall av pasientene med levermetastaser (< 10 %) frem til nå blitt funnet

Hovedbudskap

- Levermetastaser er hyppig hos pasienter med avansert kolorektal kreft, men leverreseksjon har vært utført i begrenset omfang
- Etter leverreseksjon er femårsoverlevelsen 30–50 %, mens femårsoverlevelse er uvanlig hos pasienter som ikke gjennomgår leverreseksjon
- I kombinasjon med andre behandlingsmodaliteter kan nå flere pasienter tilbys operativ behandling
- Aktuelle pasienter bør henvises liberalt til en behandlingsenhet med leverkirurgisk kompetanse

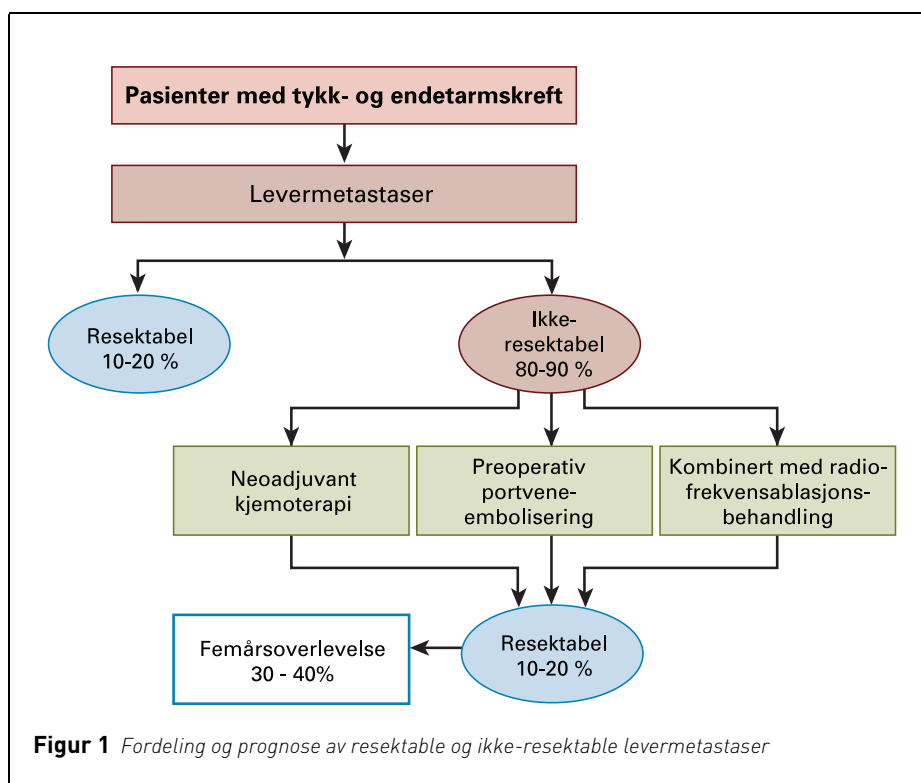
egnet for metastasekirurgi (3, 14–17). Pasientrelaterte faktorer (alder, komorbiditet) og sykdomsrelaterte faktorer (avansert kreftsykdom med flere organmanifestasjoner, utbredt sykdom i leveren, manglende lokoregional sykdomskontroll) har gitt begrensninger. Bedret preoperativ bildediagnostikk (18) sammen med kombinerte behandlingsstrategier som neoadjuvant kjemoterapi, portvenembolisering, ablativ teknikker, sekvensielle reseksjoner og spesielle reseksjoner med rekonstruksjon av kar og autotransplantasjon, har ført til at en større pasientandel med levermetastaser fra kolorektal kreft nå kan vurderes for leverreseksjon (19, 20) (fig 1).

På tross av utvidede indikasjoner og nye muligheter, vil god seleksjon av egnede pasienter være nødvendig (11, 19–21). Pasientens generelle helse og egenmotivasjon er viktig. Men også måten informasjon om behandlingsalternativer formidles på spiller en rolle for de avgjørelser som tas i samråd med pasienten (22).

Prognostiske faktorer

Aktuelle pasienter bør henvises liberalt til utredning og vurdering med tanke på levermetastasekirurgi (23, 24). Lungemetastaser er ingen kontraindikasjon hvis de er resektable og pasienten tåler lungekirurgi (11, 25, 26).

Pasientens generelle funksjonsnivå er viktigere enn den kronologiske alderen (27). Alder alene er ikke en entydig prognostisk faktor. En viss seleksjonsskjevhet er sannsynlig i de publiserte pasientseriene, der eldre pasienter med god funksjonsstatus trolig er overrepresentert (28). I en populasjonsbasert studie (3) var både alder (≤ 75 år), antall levermetastaser (1 versus 2–3 versus > 3) og størrelsen på levermetastaser (≤ 50 mm) uavhengige prediktive faktorer for om leverreseksjon ble utført. Gjennomført leverreseksjon var sammen med alder (± 75 år), primærstadium (Dukes' stadium A-C), levermetastasestørrelse (≤ 50 mm) og unilobær versus bilobær metastaseutbredelse uavhengige prognostiske faktorer for overlevelse (3). I en pasientserie med 1 000 pasienter var følgende variabler assosiert med dårlig prognose: ekstrahepatisk spredning, ikke-frie



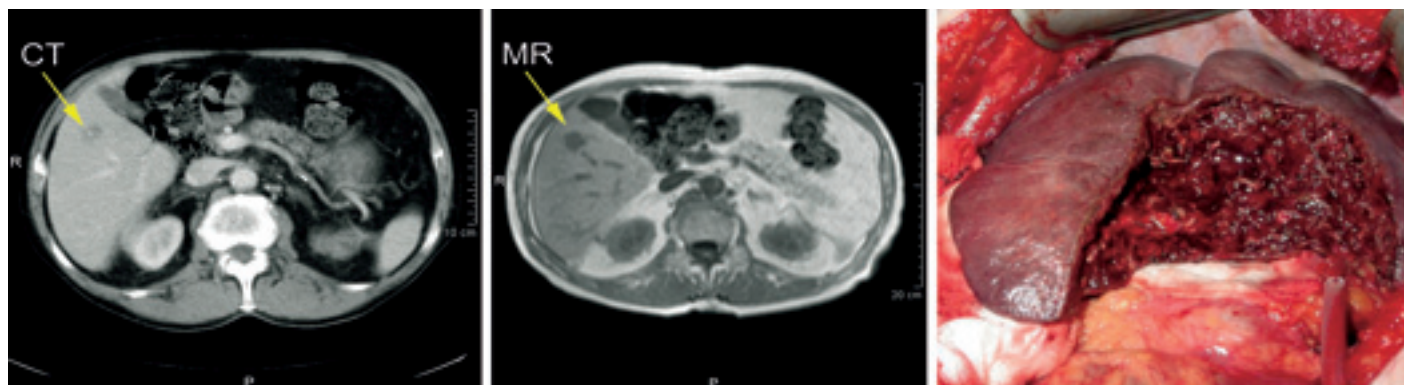
reseksjonskanter, lymfeknutemetastaser av primærtumor, kort intervall fra primæroperasjon til påvisning av levermetastaser (< 12 måneder), > 1 levermetastaser, største metastase > 50 mm i diameter og preoperativ karsinoembryonalt antigen (CEA) > 200 ng/ml (29). Langtidsobservasjoner gir også støtte for en slik oppfatning (28). Andre er likevel mer opptatt av at leverreseksjon er indisert så lenge en radikal reseksjon kan gjennomføres, med en restlever som har tilstrekkelig volum og funksjon (11, 23, 24).

Fri reseksjonskant i forhold til gjenværende lever er viktig, men 10 mm fri margin er nå mer et operasjonsteknisk mål enn et onkologisk absolutt krav. Histologisk fri kant (> 1 mm) er tilstrekkelig (11, 28, 30).

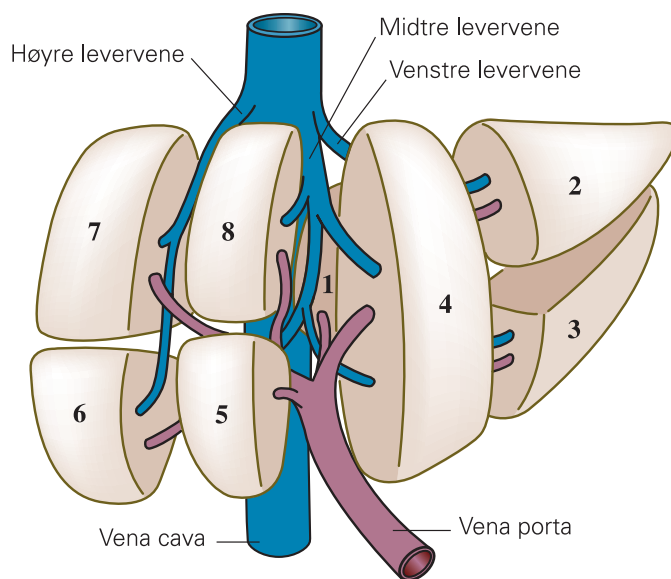
Ekstrahepatisk kreftsykdom, unntatt resektable lungemetastaser, indikerer en dårlig prognose (31, 32) og har tidligere vært ansett som en absolutt kontraindikasjon mot leverreseksjon. Levermetastaser som infil-

terer diafragma er imidlertid å anse som resektable hvis resektatet (leverresektat + del av diafragma) kan fjernes med frie vevsmarginer. Peroperativ påvisning av lymfeknutemetastaser i ligamentum hepatoduodenale eller i leverhilus eller påvisning av resektable peritoneale metastaser var tidligere absolutte kontraindikasjoner mot leverreseksjon. Flere hevder imidlertid nå at leverreseksjon bør vurderes og utføres om alle metastatiske sykdomsmanifestasjoner kan fjernes kirurgisk (23, 33).

Karsinoembryonalt antigen er en tumormarkør som benyttes i stor grad i oppfølgingen etter primærbehandlingen av kolorektal kreft (14, 34). Selv om forhøyet nivå har vært knyttet til dårlig prognose etter leverreseksjon (19), er det usikkert hvor stor betydning denne enkeltfaktoren skal tillegges (35). Når enkeltpasienter vurderes, vil ulike prognostiske faktorer kunne ha betydning – også for å kunne gi støtte til den pasienten som



Figur 2 CT- og MR-bilde av levermetastase i segment 5 (se pila). Peroperativt bilde etter reseksjon av metastasen



Figur 3 Couinauds klassifikasjon av de åtte leversegmentene. Segment 1 (lobus caudatus) – 4 utgjør venstre leverhalvdel, mens segment 5–8 utgjør høyre halvdel

kanskje under tvil kunne opereres, men som av ulike grunner selv velger å avstå (22). Det at en operasjon eventuelt *kan* gjennomføres, er ingen automatisk indikasjon for at operasjonen *skal* gjennomføres (21).

Tverrfaglig samarbeid – multimodal behandling

Preoperativ vurdering og gjennomføring av behandlingen forutsetter nært samarbeid mellom flere spesialiteter og avdelinger. Høykompetent radiologisk ekspertise er særdeles viktig. I tillegg til selve sykdomsutbredelsen og vurdering av pasientens funksjonsstatus, er rekkefølge eller kombinasjoner av ulike behandlingsmodaliteter viktige elementer i denne tverrfaglige tilnærmingen. Dialog mellom kirurg og onkolog er spesielt viktig for å ivareta det kliniske ansvaret og informasjonen overfor pasienten. Hensikten med den preoperative vurderingen er å identifisere operable pasienter med resektable levermetastaser. Utredning av disse pasientene omfatter CT av thorax og abdomen som basisundersøkelser. Magnetomografi (MR) av leveren er ved noen avdelinger en del av den preoperative bildediagnostikken (36, 37) (fig 2). I Norge er mulighetene for positronemisjonstomografi (PET) sterkt begrenset foreløpig. Men denne bildemodaliteten sammen med andre undersøkelser vil trolig kunne gi ytterligere informasjon om mulige fjernmetastaser og dermed bedre seleksjonen av pasienter for metastasekirurgi (38, 39).

Leverbiopsi

Risiko for tumorspredning i stikkanalen og en signifikant redusert overlevelse hos biopserte pasienter, gjør at perkutan levermeta-

stasebiopsi hos operable pasienter med potensielt resektable levermetastaser *ikke* skal gjøres (40). Dette gjelder også om man peroperativt i forbindelse med den primære colon- eller rectumoperasjonen identifiserer levermetastaser som ikke var erkjent preoperativt, men som kan være resektable.

Gjennomføring av leverreseksjon

Alle leverens segmenter (fig 3) er tilgjengelig for reseksjon, enten dette gjøres som en formell anatomisk reseksjon (f.eks. høyresidig hemihepatektomi der segmentene 5, 6, 7 og 8 er med i resektatet), reseksjon av ett eller to definerte segmenter (f.eks. segment 3 eller 5), eller ikke-anatomiske reseksjoner der man gjør begrenset kilereseksjon eller fjerner deler av ett eller flere tumorbærende segmenter. Gjenværende segmenter av leveren må ha bevart blodsirkulasjon og galledrenasje for å redusere risikoen for postoperative infeksjoner, gallelekkasje og leversvikt. Ved større formelle reseksjoner bør restlever utgjøre minst 30 % av det opprinnelige levervolumet (19). Hos pasienter som har tegn til kronisk lever sykdom eller som har gjennomgått neoadjuvant kjemoterapi, må restlever være vesentlig større for å unngå postoperativ leversvikt.

Intraoperativ ultralydundersøkelse av leveren er verdifullt for å kunne påvise levermetastaser og er en integrert del av operasjonen (41). I tillegg er intraoperativ ultralyd veiledende i selve reseksjonen, der ikke minst relasjoner mellom metastaser og lever-/portvener eller intrahepatiske galleganger er viktige (41, 42). Bedret operativ teknikk, god vaskulær kontroll og god generell anestesi der sentralt venetrykk (CVP) i løpet av re-

seksjonen holdes under 5 mm Hg, er faktorer som bidrar til minimal peroperativ blødning (43). En stor andel av leverreseksjonene gjøres i dag uten at per- eller postoperativ blodtransfusjon blir nødvendig.

For å oppnå det onkologiske målet må alt tumorvev i leveren fjernes, og reseksjonsflatene må være uten tegn til tumorinfiltrasjon. Samtidig bør man ikke fjerne mer friskt levervev enn nødvendig. Derfor er ikke-anatomiske begrensede reseksjoner helt adekvate når dette er mulig ut fra onkologiske hensyn.

Postoperative komplikasjoner

De mest alvorlige kirurgiske komplikasjonene er postoperative abdominale infeksjoner (5–15 %), gallelekkasje (1–5 %) og blødning (1–3 %) (12, 19). Postoperativ leversvikt forekommer sjelden (< 1 %). Pasientgruppen har på bakgrunn av en relativt høy alder og underliggende kreftsykdom økt risiko for generelle postoperative komplikasjoner som for eksempel hjerte- og lungekomplikasjoner. Alvorlige kardiale komplikasjoner er sjeldne. De fleste pasientene er tilbake til sitt preoperative funksjonsnivå innen få uker, senest innen tre måneder, etter leverreseksjonen (44). Perioperativ mortalitet relatert til leverreseksjoner er betydelig redusert de siste ti årene, men 30 dagers mortalitet angis fortsatt å være mellom 3–6 % (9, 12, 19).

Neoadjuvant kjemoterapi

Nye cytostatika (oksalipatin, irinotekan) har bedre responsrater på kolorektale levermetastaser enn tidligere brukte cytostatika (8). Denne muligheten er forsøkt utnyttet ved å tilby neoadjuvant kjemoterapi til pasienter med primære ikke-resektable levermetastaser for dermed å kunne gjøre metastasene resektable. I en fransk studie (45) kunne vel 12 % av pasientene med primære ikke-resektable levermetastaser opereres etter gjennomgått neoadjuvant kjemoterapi, og overlevelsen hos disse pasientene (33 % femårs-overlevelse) var ikke dårligere enn hos dem som hadde primære resektable levermetastaser. Det pågår randomiserte studier som vurderer om neoadjuvant kjemoterapi gitt til pasienter med primære resektable levermetastaser kan bedre prognosen.

Portveneembolisering

Hvis det påvises flere metastaser i leveren eller disse er lokalisert slik at en utvidet og omfattende reseksjon av leveren er nødvendig, kan gjenværende leverrest bli for liten for å opprettholde leverfunksjonen postoperativt. For å redusere risikoen for postoperativ leversvikt, kan preoperativ portveneembolisering vurderes (20, 46). Portvenegrenen til den delen av leveren som er planlagt fjernet blir embolisert, for på den måten å stimulere til hypertrofi av den andre leverhalvdel. Prosedyren utføres 4–6 uker før planlagt leverreseksjon.

Overlevelse

Basert på en rekke rapporter fra ulike deler av verden oppgis femårsoverlevelsen etter leverreseksjon å være mellom 30–50 % (10–12, 14, 19, 20, 28, 32). To tredeler av pasientene er uten tegn til residiv av sin kreftsykdom (12). Hvordan pasientene er selektert, hvordan preoperativ utredning og behandlingen er gjennomført samt hvilken tilleggsbehandling enkelte pasienter eventuelt har fått, er det vanskelig å få detaljert informasjon om. I tillegg er både oppfølgingstiden og omfanget av etterundersøkelsene varierende (12). Selv om randomiserte studier mangler, er leverreseksjon åpenbart et viktig behandlingstilbud for en rekke pasienter med levermetastaser.

Oppfølging etter gjennomført leverreseksjon

Nye metastaser blir påvist hos minst en tredel av pasientene som har gjennomgått leverreseksjon (12). Om lag 90 % vil bli diagnostisert i løpet av de første to årene og 60 % får påvist nye levermetastaser (19). Mellom 20–30 % av disse pasientene vil kunne vurderes for ny leverreseksjon (10, 14, 19). Selv om reoperasjon ofte kan være teknisk mer krevende, er det ifølge en ny metaanalyse ikke større morbiditet eller mortalitet knyttet til reoperasjoner for levermetastaser, og langtidsoverlevelsen etter rereseksjon er den samme som etter primære leverreseksjoner (10). Oppfølging er derfor spesielt viktig for pasienter som kan være aktuelle for ny leverreseksjon eller som kan være aktuelle for lungemetastasekirurgi. Hvordan denne etterkontrollen best skal gjennomføres, er uavklart (14, 15, 47). Uten at overlevelsesgevinst eller kostnad-nytte-forhold er godt vitenskapelig dokumentert, anbefaler noen å gjøre CT av lever og lunger 2–4 ganger årlig de første to årene etter leverreseksjonen. Senere gjøres CT-kontroll to ganger årlig i inntil fem år. Dette gjennomføres i kombinasjon med CEA-blodprøver hver tredje måned (11, 47).

Konklusjon

Leverreseksjon er et etablert kirurgisk behandlingstilbud. Behandlingen bedrer overlevelsen for en rekke pasienter med levermetastaser fra kolorektal kreft. Kriterier for god pasientseleksjon, valg av eventuelt kombinerte behandlingsmodaliteter eller rekkefølgen av slike, videreutvikling av bedre kirurgiske teknikker og oppfølging av pasientene etter operasjon er blant de mange utfordringer som fortsatt trenger nærmere avklaring.

Litteratur

1. Kreftregisteret. Cancer in Norway 2005. Oslo: Kreftregisteret, 2006.
2. Nordlinger B, Guiguet M, Vaillant JC et al. Surgical resection of colorectal carcinoma metastases to the liver. A prognostic scoring system to improve case selection, based on 1568 patients. Association Française de Chirurgie. Cancer 1996; 77: 1254–62.
3. Leporrier J, Maurel J, Chiche L et al. A population-based study of the incidence, management and prognosis of hepatic metastases from colorectal cancer. Br J Surg 2006; 93: 465–74.

4. Stangl R, Altendorf-Hofmann A, Charnley RM et al. Factors influencing the natural history of colorectal liver metastases. Lancet 1994; 343: 1405–10.
5. Bengtsson G, Carlsson G, Hafström L et al. Natural history of patients with untreated liver metastases from colorectal cancer. Am J Surg 1981; 141: 586–9.
6. Wagner JS, Adson MA, van Heerden JA et al. The natural history of hepatic metastases from colorectal cancer. A comparison with resective treatment. Ann Surg 1984; 199: 502–8.
7. Scheithauer W, Rosen H, Kornek G et al. Randomised comparison of combination chemotherapy plus supportive care with supportive care alone in patients with metastatic colorectal cancer. Br Med J 1993; 306: 752–5.
8. Meyerhardt JA, Mayer RJ. Systemic therapy for colorectal cancer. N Engl J Med 2005; 352: 476–87.
9. Dimick J, Wainess R, Cowan J et al. National trends in the use and outcomes of hepatic resection. J Am Coll Surg 2004; 199: 31–8.
10. Antoniou A, Lovegrove RE, Tilney HS et al. Meta-analysis of clinical outcome after first and second liver resection for colorectal metastases. Surgery 2007; 141: 9–18.
11. Garden OJ, Rees M, Poston GJ et al. Guidelines for resection of colorectal cancer liver metastases. Gut 2006; 55 (suppl 3): iii1–8.
12. Simmonds PC, Primrose JN, Colquitt JL et al. Surgical resection of hepatic metastases from colorectal cancer: a systematic review of published studies. Br J Cancer 2006; 94: 982–99.
13. Adson MA. Major hepatic resections: elective operations. Mayo Clin Proc 1967; 42: 791–801.
14. Connor S, Hart MG, Redhead DN et al. Follow-up and outcomes for resection of colorectal liver metastases in Edinburgh. Eur J Surg Oncol 2007; 33: 55–60.
15. Cummings LC, Payes JD, Cooper GS. Survival after hepatic resection in metastatic colorectal cancer: a population-based study. Cancer 2007; 109: 718–26.
16. Mala T, Bergan A, Edwin B et al. Leverreseksjon – indikasjoner og resultater. Tidsskr Nor Lægeforen 2001; 121: 2476–80.
17. Kørner H, Søreide K, Stokkeland PJ et al. Systematic follow-up after curative surgery for colorectal cancer in Norway: a population-based audit of effectiveness, costs, and compliance. J Gastrointest Surg 2005; 9: 320–8.
18. Klippenstein DL, Lamonica DM. Preoperative imaging for metastasectomy. Surg Oncol Clin N Am 2007; 16: 471–92.
19. Lupinacci R, Penna C, Nordlinger B. Hepatectomy for resectable colorectal cancer metastases: indicators of prognosis, definition of resectability, techniques and outcomes. Surg Oncol Clin N Am 2007; 16: 493–506.
20. Clavien PA, Petrowsky H, DeOliveira ML et al. Strategies for safer liver surgery and partial liver transplantation. N Engl J Med 2007; 356: 1545–59.
21. Poston GJ, Byrne C. Decision making for patients with colorectal cancer liver metastases. Ann Surg Oncol 2006; 13: 10–1.
22. Martin RC, McGuffin SA, Roetzer LM et al. Method of presenting oncology treatment outcomes influences patient treatment decision-making in metastatic colorectal cancer. Ann Surg Oncol 2006; 13: 86–95.
23. Khatri VP, Petrelli NJ, Belghiti J. Extending the frontiers of surgical therapy for hepatic colorectal metastases: is there a limit? J Clin Oncol 2005; 23: 8490–9.
24. van Cutsem E, Nordlinger B, Adam R et al. Towards a pan-European consensus on the treatment of patients with colorectal liver metastases. Eur J Cancer 2006; 42: 2212–21.
25. Avital I, DeMatteo R. Combined resection of liver and lung metastases for colorectal cancer. Thorac Surg Clin 2006; 16: 145–55.
26. Ashley AC, Deschamps C, Alberts SR. Impact of prognostic factors on clinical outcome after resection of colorectal pulmonary metastases. Clin Colorectal Cancer 2006; 6: 32–7.
27. Iwatsuki S, Esquivel CO, Gordon RD et al. Liver resection for metastatic colorectal cancer. Surgery 1986; 100: 804–10.
28. Wei AC, Greig PD, Grant D et al. Survival after hepatic resection for colorectal metastases: a 10-year experience. Ann Surg Oncol 2006; 13: 668–76.
29. Fong Y, Fortner J, Sun RL et al. Clinical score for predicting recurrence after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: analysis of 1001 consecutive cases. Ann Surg 1999; 230: 309–18.
30. Hamady ZZ, Cameron IC, Wyatt J et al. Resection margin in patients undergoing hepatectomy for colorectal liver metastasis: a critical appraisal of the 1cm rule. Eur J Surg Oncol 2006; 32: 557–63.
31. Ohlsson B, Stenram U, Granberg K. Resection of colorectal liver metastases: 25 year experience. World J Surg 1998; 22: 268–77.
32. Tamandl D, Gruenberger B, Herberger B et al. Selective resection of colorectal liver metastases. Eur J Surg Oncol 2007; 33: 174–82.
33. Jaecck D, Oussoultzoglou E, Rosso E. Hepatectomy for colorectal metastases in the presence of extra-hepatic disease. Surg Oncol Clin N Am 2007; 16: 507–23.
34. Kørner H, Søreide K, Stokkeland PJ et al. Diagnostic accuracy of serum-carcinoembryonic antigen in recurrent colorectal cancer: a receiver operating characteristic curve analysis. Ann Surg Oncol 2007; 14: 417–23.
35. Mala T, Bøhler G, Mathisen O et al. Hepatic resection for colorectal metastases: can preoperative scoring predict patient outcome? World J Surg 2002; 26: 1348–53.
36. Bipat S, van Leeuwen MS, Comans EF et al. Colorectal liver metastases: CT, MR imaging, and PET for diagnosis – meta-analysis. Radiology 2005; 237: 123–31.
37. Foley WD. Liver: surgical planning. Eur Radiol 2005; 15 (suppl 4): D89–95.
38. Fernandez FG, Drebin JA, Linehan DC et al. Five-year survival after resection of hepatic metastases from colorectal cancer in patients screened by positron emission tomography with F-18 fluorodeoxyglucose (FDG-PET). Ann Surg 2004; 240: 438–47.
39. Wiering B, Ruers TJ, Krabbe PF et al. Comparison of multiphase CT, FDG-PET and intra-operative ultrasound in patients with colorectal liver metastases selected for surgery. Ann Surg Oncol 2007; 14: 818–26.
40. Jones OM, Rees M, John TG et al. Biopsy of resectable colorectal liver metastases causes tumour dissemination and adversely affects survival after liver resection. Br J Surg 2005; 92: 1165–8.
41. Olsen AK. Intraoperative ultrasonography and the detection of liver metastases in patients with colorectal cancer. Br J Surg 1990; 77: 998–9.
42. Torzilli G, Montorsi M, Donadon M et al. «Radical but conservative» is the main goal for ultrasonography-guided liver resection: prospective validation of this approach. J Am Coll Surg 2005; 201: 517–28.
43. Melendez JA, Arslan V, Fischer ME et al. Perioperative outcomes of major hepatic resections under low central venous pressure anesthesia: blood loss, blood transfusion, and the risk of postoperative renal dysfunction. J Am Coll Surg 1998; 187: 620–5.
44. Langenhoff BS, Krabbe PF, Peerenboom L et al. Quality of life after surgical treatment of colorectal liver metastases. Br J Surg 2006; 93: 1007–14.
45. Adam R, Delvart V, Pascal G et al. Rescue surgery for unresectable colorectal liver metastases downstaged by chemotherapy: a model to predict long-term survival. Ann Surg 2004; 240: 644–57.
46. Abdalla EK, Hicks ME, Vauthey JN. Portal vein embolization: rationale, technique and future prospects. Br J Surg 2001; 88: 165–75.
47. Bhattacharya S, Aggarwal R, Davidson BR. Intensive follow-up after liver resection for colorectal liver metastases: results of combined serial tumour marker estimations and computed tomography of the chest and abdomen – a prospective study. Br J Cancer 2006; 95: 21–6.

Manuskriptet ble mottatt 18.4. 2007 og godkjent 17.11. 2007. Medisinsk redaktør Michael Bretthauer.