

Paweł Nyckowski, Marcin Makiewicz, Katarzyna Mech, Małgorzata Potocka, Maciej Słodkowski

Katedra i Klinika Chirurgii Ogólnej, Gastroenterologicznej i Onkologicznej, Warszawski Uniwersytet Medyczny

Metastazektomia przerzutów do wątroby jako element strategii terapeutycznej zaawansowanego raka jelita grubego w stadium rozsiewu

Liver resection due to colorectal liver metastases as a part of therapeutic strategy of disseminated advanced colorectal cancer

Adres do korespondencji:

Prof. dr hab. n. med. Paweł Nyckowski
Katedra i Klinika Chirurgii Ogólnej,
Gastroenterologicznej i Onkologicznej WUM
ul. Banacha 1a, 02-097 Warszawa
Tel.: 605 56 66 82
e-mail: p.nyckowski@gmail.com

Copyright © 2016 Via Medica
ISSN 2450-1646

STRESZCZENIE

Synchronicznymi przerzutami z raka jelita grubego do wątroby nazywamy obecnie zmiany rozpoznawane w tym samym czasie lub wcześniej niż ognisko pierwotne. Wczesnymi i późnymi zmianami metachronicznymi nazywamy te wykryte w czasie do 12 miesięcy lub powyżej 12. miesiąca po leczeniu chirurgicznym ogniska pierwotnego. Do uzyskania informacji o możliwościach leczniczych względem zmian przerzutowych w wątrobie rekomendowanym obecnie badaniem jest wysokiej jakości komputerowa tomografia wykonana przed chemioterapią. Badanie rezonansem magnetycznym wykonuje się często bezpośrednio przed operacją i jest ono pomocne zwłaszcza w rozpoznawaniu zmian małych poniżej 1 cm średnicy. Oceniając operacyjność, radiolog skupia się obecnie na informacjach dotyczących wielkości i liczby zmian, ich segmentalnej lokalizacji oraz stosunku do większych naczyń wewnątrzwątrobowych. Ocenia również odpowiedź na chemioterapię neoadjuwantową, stan wątroby poza guzem i potencjalną objętość wątroby, która pozostanie po resekcji. Współczesna ocena histopatologiczna skupia się między innymi na ocenie odpowiedzi na chemioterapię, informacjach dotyczących guza, wielkości marginesu, obecności mikroprzerzutów oraz angioinwazji, limfoinwazji i neuroinwazji. Strategia terapeutyczna zależy od sytuacji klinicznej, ale obecnie stosowanie leczenia chemicznego przed leczeniem chirurgicznym jest praktycznie regułą. W przypadku braku objawów klinicznych ogniska pierwotnego w jelicie wątroba może być pierwszym operowanym narządem. Kiedy przerzuty są nieresekcyjne, celem chemioterapii przedoperacyjnej jest uzyskanie ich regresji i „uresekcyjnienie”. Wszyscy chorzy z synchronicznymi przerzutami z raka jelita grubego powinni być oceniani przez zespół wielospecjalistyczny.

Słowa kluczowe: rak jelita grubego, przerzuty do wątroby, przerzuty synchroniczne, resekcja wątroby, strategia chirurgiczna

ABSTRACT

Colorectal cancer liver metastases is defined as liver metastases detected at or before diagnosis of the primary colorectal cancer. Early and late metachronous metastases are defined as those detected before 12 months and after 12 months after surgery, respectively. To provide information on potential curability, use of high-quality contrast-enhanced computed tomography before chemotherapy is recommended. Magnetic resonance imaging is increasingly being used preoperatively to aid detection of subcentimetric metastases. To evaluate operability, radiology should provide information on: nodule size and number, segmental localization and relationship with major vessels, response after neoadjuvant chemotherapy, non-tumoral liver condition and anticipated remnant liver volume. Pathological evaluation should assess response to preoperative chemotherapy for both the primary tumour and metastases, and provide information on the tumour, margin size and micrometastases. Although the treatment strategy depends on the clinical scenario, the consensus was for chemotherapy before surgery in most cases. When the primary colorectal cancer is asymptomatic, liver surgery may be performed first (reverse approach).

When liver metastases are unresectable, the goal of preoperative chemotherapy is to downsize tumours to allow resection. All patients with synchronous CRCLM should be evaluated by a hepatobiliary multidisciplinary teams.

Key words: colorectal cancer, colorectal cancer liver metastases, synchronous liver metastases, liver resection, surgical strategy

Onkol. Prak. Klin. Edu. 2016; 3, supl. E: E3–E8

Wprowadzenie i dane epidemiologiczne

W zestawieniach światowych rak jelita grubego jest trzeci co do częstości występowania i stanowi czwartą przyczynę zgonów z powodu nowotworów [1]. W momencie jego rozpoznania do 25% pacjentów znajduje się w 4. stopniu choroby [2–5]. Synchroniczne przerzuty do wątroby są w takich sytuacjach obecne u co 4. pacjenta i w 8 przypadkach na 10 są one ograniczone do wątroby [6, 7]. Za najbardziej efektywną metodę leczenia uznaje się resekcję chirurgiczną, niestety może z niej skorzystać zdecydowana mniejszość chorych [8]. Rokowanie u chorych nieleczonych jest złe, a przeżycie roczne nie przekracza 30%, zaś 5-letnie 5% [7, 8]. W kolejnych częściach niniejszej pracy, wobec oczywistego braku danych wynikających z badań randomizowanych, których jak dotąd z przyczyn zrozumiałych nie przeprowadzono, zostaną przedstawione informacje dotyczące definicji przerzutów synchronicznych, ich obrazowania, oceny patologicznej ich opisu, resekcyjności, rozwiązywania taktycznego i wyboru czasu operacji ogniska pierwotnego i przerzutów, chemioterapii, nadzoru pooperacyjnego oraz znaczenia wielodyscyplinarnego podejścia do rozwiązywania problemów chorych mających synchroniczne przerzuty z raka jelita grubego. Podejście takie ma bowiem służyć optymalizacji leczenia tych pacjentów [8].

Definicja i rokowanie w synchronicznych przerzutach do wątroby

Obecnie zgodnie przyjmuje się, że tak zwana synchroniczność jest złym czynnikiem rokowniczym. Najgorsze rokowanie jest u pacjentów, u których zmiany przerzutowe są wykrywane do miesiąca przed rozpoznaniem ogniska pierwotnego. Nieco lepszych wyników można się spodziewać u chorych, u których stwierdza się przerzuty 0–3 miesiące po wykryciu ogniska pierwotnego (5-letnie przeżycie 39% i odpowiednio 44%). Na podstawie takich między innymi analiz ustalono, że przerzuty synchroniczne charakteryzuje mniej korzystna biologia nowotworowa, co w rezultacie skutkuje gorszym przeżyciem w porównaniu z przerzutami metachronicznymi, zwłaszcza tymi późnymi. Uważa się, że przerzuty synchroniczne lepiej nazywać synchronicznie rozpoznanymi, co definiuje jako przerzuty do

wątroby zmiany rozpoznane równocześnie lub przed rozpoznaniem ogniska pierwotnego. Za wczesne przerzuty metachroniczne przyjmuje się te, które są wykrywane do 12 miesięcy po rozpoznaniu lub chirurgicznym leczeniu ogniska pierwotnego.

Późne przerzuty metachroniczne są rozpoznawane po 12 miesiącach od rozpoznania i leczenia ogniska pierwotnego [8].

Badania obrazowe w wykrywaniu synchronicznych przerzutów z raka jelita grubego

Celem obrazowania jest wykrycie i charakterystyka zmian ogniskowych oraz ocena ich resekcyjności. Do dyspozycji pozostaje ultrasonografia, ultrasonografia z kontrastem, tomografia komputerowa, magnetyczny rezonans jądrowy i pozytonowa tomografia emisyjna. Za najlepsze uznaje się tomografię komputerową i magnetyczny rezonans jądrowy. Rezonans jest w szczególności przydatny i bardziej czuły od tomografii komputerowej w przypadku zmian o średnicy poniżej 1 cm i po chemioterapii neoadjuwantowej [9, 10]. Za metodę optymalną dla wstępnego stopniowania choroby uznaje się tomografię komputerową [8, 11]. Rezonans powinien być wykonywany w szczególności u tych pacjentów, którzy mają znacznego stopnia stłuszczenie wątroby, drobne ogniska przerzutowe lub współistniejące zmiany ogniskowe niebędące przerzutami. Badanie za pomocą pozytonowej tomografii emisyjnej powinno być używane do wykrywania pozawątrobowych zmian odległych, stosowane w przypadkach wątpliwych i w sytuacji nawrotu choroby w wątrobie [8, 12, 13]. Badanie ultrasonograficzne z zastosowaniem środka kontrastowego jest szczególnie przydatne w śródoperacyjnej ocenie doszczętności zabiegu operacyjnego [8, 14].

Znaczenie metod obrazowania w ocenie odpowiedzi na terapię przedoperacyjną

Ocena ta dotyczy zmian w wielkości ognisk przerzutowych oraz zmian morfologicznych. Na podstawie badania tomograficznego możliwa jest ocena oparta na kryterium wielkości, jak również na kryteriach morfolo-

gicznych. Tomografia pozwala także na ocenę stłuszczenia i rozpoznawanie nadciśnienia wrotnego, umożliwia również przeprowadzanie badań wolumetrycznych. Rola badania rezonansem jest niepodważalna u pacjentów ze znacznym stłuszczeniem i takich, u których zmiany ogniskowe mają charakter niejednoznaczny [15–19].

Patomorfologia i biologia molekularna

Ocena patomorfologiczna jest istotna w rozpoznawaniu guza, w ocenie doszczętności resekcyjności, jak również odpowiedzi na przedoperacyjną chemioterapię, a także w rozpoznawaniu ważnych rokowniczo zjawisk biologicznych, takich jak inwazja naczyń chłonnych i krwionośnych czy też inwazja włókien nerwowych. Ocena biologii guza poprzez rozpoznawanie specyficznych biomarkerów i receptorów oraz mutacji pozwala na formułowanie wytycznych w planowaniu dalszego leczenia [20–22]. Ważną i niepodważalną rolą oceny patomorfologicznej jest badanie odpowiedzi guza na chemioterapię oraz ocena wpływów chemioterapii na miąższ wątroby poprzez rozpoznawanie takich zjawisk, jak uszkodzenie zatok, stłuszczenie czy zapalenie miąższu [20–26]. Standardowa ocena patologiczna powinna oceniać raport zawierający informację o wielkości guzów, marginesie resekcji, toksycznych efektach terapii na tkankę poza guzem, ocenie obecności mikroprzerzutów oraz ocenie występowania wybranych zjawisk biologicznych, takich jak inwazja naczyń chłonnych i włókien nerwowych. Raport powinien również zawierać precyzyjną ocenę marginesu resekcji. Odpowiedź guza na przedoperacyjną chemioterapię jest kalkulowana z użyciem stopnia regresji guza i patologicznej odpowiedzi opierającej się na odsetku komórek żywych guza. Badania molekularne ognisk nowotworowych zaczynają odgrywać coraz większą rolę w ocenie biologicznej ognisk przerzutowych [8].

Chirurgiczne leczenie przerzutów synchronicznych z raka jelita grubego

W ujęciu klasycznym leczenie chirurgiczne chorego z synchronicznymi przerzutami z raka jelita grubego do wątroby polega na usunięciu ogniska pierwotnego i następczej resekcji wątroby po 2–3-miesięcznej przerwie, podczas której stosuje się bądź nie chemioterapię. Obecnie chemioterapię przedoperacyjną stosuje się coraz częściej i w sytuacji, gdy ognisko pierwotne jest bezobjawowe, może mieć zastosowanie przed leczeniem chirurgicznym ogniska pierwotnego z intencją uzyskania regresji ognisk przerzutowych i zwiększenia odsetka resekcyjności. Jednocześnie resekcje ogniska pierwotnego i przerzutów wykonuje się u wybranych chorych i w ściśle określonych przypadkach klinicznych, rozwiązanie takie jest praktycznie zarezerwowane dla takich sytuacji, gdy

ognisko pierwotne i zmiany przerzutowe są resekcyjne, a przerzuty mogą być usunięte drogą niewielkiej i prostej resekcji (patrz wyżej) [8, 27–29].

Kiedy ognisko pierwotne jest bezobjawowe lub pacjenci wymagają radioterapii neoadjuwantowej z powodu raka odbytnicy, leczenie chirurgiczne zmian w wątrobie może być wykonywane jako pierwsze (podejście odwrócone, wątroba pierwsza) [30]. Resekcję przerzutów w wątrobie powinno się przeprowadzać jak najszybciej od uznania jej za wykonalną wobec regresji zmian przerzutowych [8, 31].

Resekcja wątroby powinna być proponowana chorym w stabilnym okresie choroby, najlepiej po optymalnej chemioterapii, u których stwierdza się adekwatną objętość miąższu przewidywanego do pozostawienia po resekcji. Stan taki można osiągnąć, stosując zaawansowane metody radiologii interwencyjnej pozwalające na selektywną embolizację układu wrotnego [8, 32–34].

Technika jednoczesowego podziału miąższu wątroby i podwiązania żyły wrotnej (*ALPPS, associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy*) jest obecnie poddawana intensywnej ocenie klinicznej, ale jak dotąd zwraca uwagę wysoki odsetek powikłań i znacząca śmiertelność [35].

Cała taktyka leczenia chirurgicznego zarówno ogniska pierwotnego, jak i zmian przerzutowych powinna zostać opracowana w drodze dyskusji i prac zespołu wielospecjalistycznego, którego chirurg operujący wątrobę jest jednym z członków. Poza nim w takim zespole powinien pracować chirurg zajmujący się leczeniem raka jelita grubego, onkolog kliniczny, radioterapeuta, radiolog, specjalista medycyny nuklearnej, patolog i psycholog kliniczny. Cały proces leczniczy powinien być optymalnie prowadzony w jednym ośrodku klinicznym [8].

Wybrane zasady postępowania w przykładowych sytuacjach klinicznych

W praktyce klinicznej na podjęcie decyzji co do optymalnego sposobu rozwiązania problemu wpływają najbardziej stany zaawansowania guza pierwotnego i przerzutów, a wchodząc w problem głębiej — powikłania guza pierwotnego wymagające doraźnych rozwiązań i resekcyjność zarówno ogniska pierwotnego, jak i zmian przerzutowych. Co do tych drugich, chodzi o taki plan leczenia, który umożliwi doszczętne usunięcie wszystkich zmian w jednym podejściu, lub w postępowaniu etapowym.

Sytuacja kliniczna chorego z bezobjawowym rakiem jelita grubego i synchronicznymi przerzutami do wątroby

Jest to najkorzystniejsza sytuacja kliniczna. Uważa się, że korzystne jest zastosowanie chemioterapii przed

zabiegami chirurgicznymi. Rekomenduje się 4 lub 6 cykli. Zabiegi resekcyjne jelita mogą być wykonywane jako pierwsze u chorych z mniejszym rozsiewem choroby nowotworowej [8]. U chorych na raka odbytnicy położonego nisko lub w środkowym odcinku tej części jelita grubego powszechnie zastosowanie ma powszechna radioterapia przedoperacyjna, a zabiegi jednoczesowe są wykluczone. W przypadku raka górnego odcinka odbytnicy i raka pozostałej części okrężnicy nie poleca się zabiegów jednoczesowych w przypadku znacznego miejscowego zaawansowania raka jelita grubego, jak również u chorych o podwyższonym ryzyku i u tych, którzy wymagają rozległego wycięcia wątroby (powyżej 3 segmentów). Wykazano, że nieszanowanie tych rozwiązań dotyczących zabiegów jednoczesowych skutkuje najgorszymi wynikami wyrażonymi przeżyciem 5-letnim (40%) w porównaniu z pacjentami, u których jako pierwszy operowano guz jelita (44%) lub których leczono według odwróconego schematu „wątroba pierwsza” (47%). Większość ekspertów uważa chemioterapię przed- i pooperacyjną za równie ważną. Jednocześnie większość zauważa również, że chemioterapia pooperacyjna powinna być inna od przedoperacyjnej i prawdopodobnie może być mniej intensywne. Podsumowując ten wariant kliniczny, rekomenduje się rozpoczęcie leczenia od chemioterapii z lub bez radioterapii z następnym leczeniem chirurgicznym, które może być jednoczesowe (u chorych z ograniczonymi zmianami w wątrobie i mających łatwo resekcyjne ognisko pierwotne) lub dwuetapowe (u pozostałych chorych) [8].

Sytuacja kliniczna chorego z bezobjawowym rakiem jelita grubego i nieresekcyjnymi synchronicznymi przerzutami do wątroby

Jest to jeden z częściej widywanych wariantów klinicznych i leczenie chorego najczęściej rozpoczyna się od wycięcia ogniska pierwotnego z następną chemioterapią, a następnie wykonuje się resekcję wątroby, o ile resekcyjność była możliwa do osiągnięcia. Obecnie uważa się również, że leczenie można rozpoczynać od chemioterapii w celu osiągnięcia resekcyjności przerzutów w wątrobie. U chorych potencjalnie resekcyjnych stosuje się optymalne dwu- lub trzylekowe schematy, dołączając do nich preparaty biologiczne. Wyniki odległe leczenia chorych wyrażone przeżyciem 5-letnim są podobne u chorych poddanych resekcji jelita i tych poddanych chemioterapii (31% i odpowiednio 33%). W tym wariantcie klinicznym zdecydowanie nie rekomenduje się operacji jednoczesowych. O ile synchroniczne przerzuty do wątroby staną się resekcyjne, wszyscy eksperci rekomendują odwrócenie zwyczajowej kolejności zabiegów chirurgicznych (wątroba pierwsza) (42% 5-letnich przeżyć u chorych poddanych na początek resekcji wątroby, 33% u operowanych pierwotnie na jelito, 28%

u operowanych jednoczesowo). W przypadku chorych na raka odbytnicy zalecanym sposobem rozpoczęcia leczenia jest krótki kurs radioterapii ukierunkowany na ognisko pierwotne, następnie chemioterapia w celu uzyskania regresji lub „uresekcjowania”; w dalszej kolejności radioterapia, następnie, w tak zwanym okienku między naświetleniem a operacją odbytnicy, resekcja przerzutów do wątroby. Podsumowując tę sytuację kliniczną, rekomenduje się rozpoczęcie leczenia od optymalnej chemioterapii w celu uzyskania najlepszej resekcyjności. W następstwie wykonywane są resekcje wątroby i jelitowych zmian pierwotnych [8].

Sytuacja chorego z objawowym rakiem jelita grubego i resekcyjnymi przerzutami do wątroby

U takiego chorego może występować krwawienie z przewodu pokarmowego spowodowane guzem odbytnicy lub okrężnicy, niedrożność lub perforacja. Na ogół krwawienie może być kontrolowane i uzupełniane przetaczaniem krwi i często po zastosowaniu chemioterapii dochodzi do jego zatrzymania. W związku z tym większość ekspertów uważa, że krwawiący chory może otrzymać na początek leczenie chemiczne. Mniej liczni proponują tradycyjnie rozpoczęcie od resekcji. W przypadku perforacji jelita leczenie chirurgiczne jest konieczne i może polegać na usunięciu guza, jeśli jest on łatwo resekcyjny, albo na wytworzeniu stomii w bardziej zaawansowanych przypadkach. Implantacja stentu do światła jest opcją terapeutyczną w przypadkach niedrożności. Rozwiązanie to poleca się szczególnie u chorych w podeszłym wieku, mających zmiany położone poza prawą okrężnicą i odbytnicą oraz u pacjentów, u których nie stosuje się leczenia angiogenne. U chorych z całkowitym zamknięciem jelita grubego jest oczywiste chirurgiczne wycięcie z założeniem stomii. Reasumując, w tej sytuacji klinicznej rekomenduje się resekcję w przypadkach powikłanych perforacją lub niedrożnością z następną chemioterapią i na koniec leczeniem chirurgicznym przerzutów do wątroby. U pacjentów z umiarkowanym krwawieniem można wyrównywać ubytek krwi przetoczeniami i stosować chemioterapię [8].

Sytuacja chorego z objawowym rakiem jelita grubego i nieresekcyjnymi synchronicznymi przerzutami do wątroby

Nadrzędnym celem leczenia tych pacjentów jest „uresekcjowanie” zmian w wątrobie. Rozwiązywanie problemów jelitowych z użyciem stentów nie jest rekomendowane z racji znaczącego ryzyka powikłań (przedziurawienia, migracje, krwawienia, bóle). Rozwiązania chirurgiczne rezerwuje się dla chorych z przedziurawieniem lub niedrożnością. Systemowo stosowana chemioterapia ma na celu zmniejszenie

zaawansowania zarówno zmian przerzutowych, jak i ogniska pierwotnego. Podsumowując, zaleca się leczenie resekcyjne w przypadkach perforacji lub niedrożności z następową chemioterapią i dalej leczenie chirurgiczne przerzutów do wątroby, o ile osiągnięta została regresja. W przypadku chorych z krwawiącymi guzami powodującymi niedokrwistość zaleca się indukcyjną chemioterapię, stawiając za cel regresję zarówno guza pierwotnego, jak i przerzutów, z następowym leczeniem chirurgicznym, na początek w tym obszarze, gdzie efekty regresji są lepsze (okazuje się, że częściej dotyczy to wątroby), także zaleca się działanie odwrócone (wątroba pierwsza) [8].

Podsumowanie

Współcześnie pojęcie synchronicznych przerzutów z raka jelita grubego do wątroby dotyczy ognisk przerzutowych synchronicznie rozpoznanych (równocześnie lub przed rozpoznaniem ogniska pierwotnego). Zmiany synchroniczne może charakteryzować mniej korzystna biologia nowotworowa i ich konsekwencją mogą być gorsze rokowania co do przeżycia w porównaniu ze zmianami metachronicznymi. W przypadkach potencjalnie resekcyjnych synchronicznych ognisk przerzutowych w pierwszej linii chemioterapii rekomenduje się stosowanie schematów optymalnych polegających na podaniu co najmniej 4 kursów dwu- lub trzylekowego schematu z lub bez stosowania jednocześnie leczenia celowanego. Oceny odpowiedzi powinno się dokonywać po każdym 2 miesiącach leczenia, a chemioterapia trwać może do 6 miesięcy. Leczenie dotętnicze za pomocą cytostatyków może być opcją alternatywną. Przedstawione powyżej rekomendacje postępowania i tworzenie planów terapeutycznych w czterech różnych sytuacjach klinicznych powinny służyć tworzeniu ram standardów postępowania i optymalizacji leczenia chorych z synchronicznymi przerzutami z raka jelita grubego do wątroby [8].

Piśmiennictwo

- World Health Organization: International Agency for Research on Cancer. GLOBOCAN 2012: Estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012. http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx. [Accessed 17.11.14].
- Lykoudis P.M., O'Reilly D., Nastos K., Fusai G. Systematic review of surgical management of synchronous colorectal liver metastases. *Br. J. Surg.* 2014; 101: 605–612.
- Nordlinger B., Van Cutsem E., Rougier P. i wsp. Does chemotherapy prior to liver resection increase the potential for cure in patients with metastatic colorectal cancer? A report from the European Colorectal Metastases Treatment Group. *Eur. J. Cancer* 2007; 43: 2037–2045.
- Nordlinger B., Van Cutsem E., Gruenberger T. i wsp. Combination of surgery and chemotherapy and the role of targeted agents in the treatment of patients with colorectal liver metastases: recommendations from an expert panel. *Ann. Oncol.* 2009; 20: 985–992.
- Simmonds P.C., Primrose J.N., Colquitt J.L., Garden O.J., Poston G.J., Rees M. Surgical resection of hepatic metastases from colorectal cancer: a systematic review of published studies. *Br. J. Cancer* 2006; 94: 982–999.
- Borner M.M. Neoadjuvant chemotherapy for unresectable liver metastases of colorectal cancer — too good to be true? *Ann. Oncol.* 1999; 10: 623–626.
- Manfredi S., Lepage C., Hatem C., Coatmeur O., Favier J., Bouvier A.M. Epidemiology and management of liver metastases from colorectal cancer. *Ann. Surg.* 2006; 244: 254–259.
- Adam R., De Gramont A., Figueras J. i wsp. Managing synchronous liver metastases from colorectal cancer: A multidisciplinary international consensus. *Cancer Treatment Reviews* 2015; 41: 729–741.
- Scharitzer M., Ba-Ssalamah A., Ringl H. i wsp. Preoperative evaluation of colorectal liver metastases: comparison between gadobutic acid-enhanced 3.0-T MRI and contrast-enhanced MDCT with histopathological correlation. *Eur. Radiol.* 2013; 23: 2187–2196.
- Rojas Llimpe F.L., Di Fabio F., Ercolani G. i wsp. Imaging in resectable colorectal liver metastasis patients with or without preoperative chemotherapy: results of the PROMETEO-01 study. *Br. J. Cancer* 2014; 111: 667–673.
- Ebell M.H., Siwek J., Weiss B.D. i wsp. Strength of recommendation taxonomy (SORT): a patient-centered approach to grading evidence in the medical literature. *Am. Fam. Physician* 2004; 69: 548–556.
- Sahani D.V., Bajwa M.A., Andrabi Y., Bajpai S., Cusack J.C. Current status of imaging and emerging techniques to evaluate liver metastases from colorectal carcinoma. *Ann. Surg.* 2014; 259: 861–872.
- de Geus-Oei L.F., Vriens D., van Laarhoven H.W., van der Graaf W.T., Oyen W.J. Monitoring and predicting response to therapy with 18F-FDG PET in colorectal cancer: a systematic review. *J. Nucl. Med.* 2009; 50 (Supl. 1): 43S–54S.
- Ruzzenente A., Conci S., Iacono C. i wsp. Usefulness of contrast-enhanced intraoperative ultrasonography (CEIOUS) in patients with colorectal liver metastases after preoperative chemotherapy. *J. Gastrointest. Surg.* 2013; 17: 281–287.
- Eisenhauer E.A., Therasse P., Bogaerts J. i wsp. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur. J. Cancer* 2009; 45: 228–247.
- Therasse P., Arbuck S.G., Eisenhauer E.A. i wsp. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. *J. Natl. Cancer Inst.* 2000; 92: 205–216.
- Boonsirikamchai P., Asran M.A., Maru D.M. i wsp. CT findings of response and recurrence, independent of change in tumor size, in colorectal liver metastasis treated with bevacizumab. *AJR Am. J. Roentgenol.* 2011; 197: W1060–W1066.
- Shindoh J., Loyer E.M., Kopetz S. i wsp. Optimal morphologic response to preoperative chemotherapy: an alternate outcome end point before resection of hepatic colorectal metastases. *J. Clin. Oncol.* 2012; 30: 4566–4572.
- Yoshita H., Hosokawa A., Ueda A. i wsp. Predictive value of optimal morphologic response to first-line chemotherapy in patients with colorectal liver metastases. *Digestion* 2014; 89: 43–48.
- Karagkounis G., Torbenson M.S., Daniel H.D. i wsp. Incidence and prognostic impact of KRAS and BRAF mutation in patients undergoing liver surgery for colorectal metastases. *Cancer* 2013; 119: 4137–4144.
- Stremtizer S., Stiff J., Gruenberger B. i wsp. KRAS status and outcome of liver resection after neoadjuvant chemotherapy including bevacizumab. *Br. J. Surg.* 2012; 99: 1575–1582.
- Vauthey J.N., Zimmitti G., Kopetz S.E. i wsp. RAS mutation status predicts survival and patterns of recurrence in patients undergoing hepatectomy for colorectal liver metastases. *Ann. Surg.* 2013; 258: 619–626.
- Rubbia-Brandt L., Audard V., Sartoretto P. i wsp. Severe hepatic sinusoidal obstruction associated with oxaliplatin-based chemotherapy in patients with metastatic colorectal cancer. *Ann. Oncol.* 2004; 15: 460–466.
- Vauthey J.N., Pawlik T.M., Ribero D. i wsp. Chemotherapy regimen predicts steatohepatitis and an increase in 90-day mortality after surgery for hepatic colorectal metastases. *J. Clin. Oncol.* 2006; 24: 2065–2072.
- Blazer III D.G., Kishi Y., Maru D.M. i wsp. Pathologic response to preoperative chemotherapy: a new outcome end point after resection of hepatic colorectal metastases. *J. Clin. Oncol.* 2008; 26: 5344–5351.
- Ribero D., Wang H., Donadon M. i wsp. Bevacizumab improves pathologic response and protects against hepatic injury in patients treated with oxaliplatin-based chemotherapy for colorectal liver metastases. *Cancer* 2007; 110: 2761–2767.
- Feng Q., Wei Y., Zhu D. i wsp. Timing of hepatectomy for resectable synchronous colorectal liver metastases: for whom simultaneous resection is more suitable — a meta-analysis. *PLoS One* 2014; 9: e104348.

28. Slessor A.A., Chand M., Goldin R., Brown G., Tekkis P.P., Mudan S. Outcomes of simultaneous resections for patients with synchronous colorectal liver metastases. *Eur. J. Surg. Oncol.* 2013; 39: 1384–1393.
29. Reddy S.K., Pawlik T.M., Zorzi D. i wsp. Simultaneous resections of colorectal cancer and synchronous liver metastases: a multi-institutional analysis. *Ann. Surg. Oncol.* 2007; 14: 3481–3491.
30. Mentha G., Majno P.E., Andres A., Rubbia-Brandt L., Morel P., Roth A.D. Neoadjuvant chemotherapy and resection of advanced synchronous liver metastases before treatment of the colorectal primary. *Br. J. Surg.* 2006; 93: 872–878.
31. Nordlinger B., Vauthey J.N., Poston G., Benoist S., Rougier P., Van Cutsem E. The timing of chemotherapy and surgery for the treatment of colorectal liver metastases. *Clin. Colorectal Cancer* 2010; 9: 212–218.
32. Avritscher R., De Baere T., Murthy R., Deschamps F., Madoff D.C. Percutaneous transhepatic portal vein embolization: rationale, technique, and outcomes. *Semin. Intervent. Radiol.* 2008; 25: 132–145.
33. Adam R., Laurent A., Azoulay D., Castaing D., Bismuth H. Two-stage hepatectomy: a planned strategy to treat irresectable liver tumors. *Ann. Surg.* 2000; 232: 777–785.
34. Brouquet A., Abdalla E.K., Kopetz S. i wsp. High survival rate after two-stage resection of advanced colorectal liver metastases: response-based selection and complete resection define outcome. *J. Clin. Oncol.* 2011; 29: 1083–1090.
35. Zhang G.Q., Zhang Z.W., Lau W.Y., Chen X.P. Associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy (ALPPS): a new strategy to increase resectability in liver surgery. *Int. J. Surg.* 2014; 12: 437–441.