

Przedoperacyjna czy pooperacyjna chemioterapia u chorych na raka jelita grubego z synchronicznymi, resekcyjnymi przerzutami do wątroby?

Rafał Stec

Na chwilę obecną brak jest jednoznacznych danych naukowych przemawiających za zastosowaniem chemioterapii przedoperacyjnej u chorych na raka jelita grubego z synchronicznymi, resekcyjnymi przerzutami do wątroby. Poniżej przedstawiono argumenty przemawiające przeciwko stosowaniu chemioterapii przedoperacyjnej w omawianej sytuacji klinicznej w oparciu o analizę 3 zagadnień: toksyczność chemioterapii przedoperacyjnej i związane z nią powikłania okołoperacyjne, skuteczność chemioterapii przed- i pooperacyjnej, wątpliwości związane z zastosowaniem chemioterapii przedoperacyjnej. Podsumowując, większość danych naukowych przemawia przeciwko chemioterapii przedoperacyjnej, która wywołuje istotne działania niepożądane (hepatotoksyczność, a w efekcie powikłania pooperacyjne) bez znamiennej poprawy wskaźników przeżywalności, dlatego w tej grupie chorych bardziej optymalnym postępowaniem wydaje się być pooperacyjna chemioterapia.

Biuletyn PTO NOWOTWORY 2018; 3, 5–6: 324–328

Słowa kluczowe: rak jelita grubego, przerzuty synchroniczne w wątrobie, chemioterapia neoadiuwantowa, chemioterapia uzupełniająca

Na chwilę obecną brak jest jednoznacznych danych naukowych przemawiających za zastosowaniem chemioterapii przedoperacyjnej u chorych na raka jelita grubego z synchronicznymi, resekcyjnymi przerzutami do wątroby. Poniżej przedstawiono argumenty przemawiające przeciwko stosowaniu chemioterapii przedoperacyjnej w omawianej sytuacji klinicznej w oparciu o analizę 3 zagadnień:

- toksyczność chemioterapii przedoperacyjnej i związane z nią powikłania okołoperacyjne,
- skuteczność chemioterapii przed- i pooperacyjnej,
- wątpliwości związane z zastosowaniem chemioterapii przedoperacyjnej.

Toksyczność chemioterapii przedoperacyjnej i związane z nią powikłania okołoperacyjne są istotnym elementem, które powinny bezpośrednio wpływać na podejmowane decyzje terapeutyczne.

W analizie retrospektywnej opublikowanej w 2006 roku oceniono hepatotoksyczność chemioterapii przedoperacyjnej u pacjentów w University of Texas MD Anderson Cancer Center w latach 1992–2005 r. poddanych resekcji wątroby z powodu zmian przerzutowych raka jelita grubego. Analiza objęła łącznie 406 chorych; 248 otrzymało przedoperacyjną chemioterapię (204 pierwotnie resekcyjnych i 44 pierwotnie nieresekcyjnych), natomiast grupę porównawczą stanowiło 158 chorych, u których wykonano zabieg operacyjny bez wcześniejszej chemioterapii. Leczenie wg schematów opartych na irynotekanie wiązało się ze wzrostem toksyczności wątrobowej w postaci *steatohepatitis* (stłuszczeniowe zapalenie wątroby, 8,4% w całej populacji; 20,2% wobec 4,4% w grupie bez chemioterapii; $p = 0,001$; OR = 5,4; 95% CI 2,2–13,5), natomiast stosowanie oksaliplatyny z *sinusoidal dilation* (uszkodzenie zatok żylnych wątroby, 5,4% w całej

Klinika Onkologii II Wydziału Lekarskiego, Warszawski Uniwersytet Medyczny

Artykuł w wersji pierwotnej:

Stec R. Pre- or postoperative chemotherapy in patients with colorectal cancer with synchronous, resectable liver metastases? *NOWOTWORY J Oncol* 2018; 68: 277–281.

Należy cytować wersję pierwotną.

populacji; 18,9% wobec 1,9% w grupie bez chemioterapii; $p = 0,001$; OR = 8,3; 95% CI 2,9–23,6), czyli zaburzeniami w obrębie zatok żylnych wątroby. Pacjenci, u których stwierdzono *steatohepatitis* (chorzy leczeni głównie wg schematów chemioterapii opartej na irynotekanie), mieli większe ryzyko 90-dniowej śmiertelności pooperacyjnej w porównaniu do pacjentów bez tej patologii (14,7% wobec 1,6%, odpowiednio: $p = 0,001$; OR = 10,5; 95% CI 2,0 do 36,4) [1].

W przeglądzie systematycznym (Lehamn i wsp. 2012), do którego sumarycznie zakwalifikowano 81 publikacji (20 dotyczących regresji zmian przerzutowych, 14 związanych z neoadiuwantową chemioterapią u pacjentów z potencjalnie resekcyjnymi przerzutami, 17 z hepatotoksycznością przedoperacyjnej chemioterapii oraz 30 z powikłaniami po zabiegu resekcji wątroby z powodu zmian przerzutowych), wykazano z jednej strony brak korzyści w zakresie poprawy przeżywalności z zastosowania przedoperacyjnej chemioterapii u chorych z resekcyjnymi zmianami przerzutowymi, a z drugiej istotny wzrost hepatotoksyczności chemioterapii i związanego z nią ryzykiem powikłań pooperacyjnych [2].

W innym przeglądzie systematycznym i metaanalizie (Robinson i wsp. 2012), obejmującymi łącznie 28 badań klinicznych, potwierdzono specyficzną toksyczność wątrobową chemioterapii opartej na oksaliplatynie w postaci uszkodzenia zatok żylnych wątroby w stopniu II lub wyższym (RR = 4,36; 95% CI 1,36–13,97) oraz na irynotekanie jako stłuszczeniowe zapalenie wątroby (RR = 3,45; 95% CI 1,12–13,97). We wnioskach autorzy podkreślili istotny wzrost ryzyka uszkodzenia wątroby związanego z chemioterapią przedoperacyjną, co może mieć niekorzystny wpływ na rezerwę czynnościową wątroby u pacjentów z przerzutami raka jelita grubego do wątroby, u których wykonano resekcję znacznej objętości wątroby [3].

Powyższe obserwacje potwierdzono w analizie retrospektywnej (Martis i wsp. 2016), do której ostatecznie zakwalifikowano 140 chorych (70 otrzymało neoadiuwantową chemioterapię opartą na irynotekanie, oksaliplatynie i 5-fluorouracylu z czynnikiem lub bez czynnika biologicznego oraz 70 bez wcześniejszej chemioterapii) poddanych resekcji zmian przerzutowych z wątroby. Analiza wieloczynnikowa wykazała, że uszkodzenie zatok żylnych w następstwie chemioterapii było niezależną przyczyną zaburzeń funkcji wątroby ($p = 0,02$) oraz powikłań pooperacyjnych specyficznych dla wątroby ($p = 0,016$) [4].

Inną pracą wskazującą na istotną toksyczność wątrobową chemioterapii przedoperacyjnej jest przegląd systematyczny (Zhao i wsp. 2017), do którego włączono 788 chorych. Autorzy w analizie wieloczynnikowej potwierdzili, że ciężka dylatacja zatok żylnych (leczenie oksaliplatyną) związana była ze wzrostem głównej chorobowości (klasyfikacja powikłań chirurgicznych Claviena–Dindo stopień III–V < III stopień — konieczna interwencja chirurgiczna, radiologiczna lub endoskopowa, IV stopień — powikłania

zagrożające życiu, V stopień — zgon chorego) OR = 1,73, 95% CI 1,02 do 2,95; $p = 0,043$), natomiast stłuszczeniowe zapalenie wątroby (leczenie irynotekaniem) korelowało ze wzrostem powikłań pooperacyjnych takich jak: wodobrzusze, pooperacyjna niewydolność wątroby, „przeciek” z dróg żółciowych, ropień wewnątrz jamy brzusznej, krwotok do jamy brzusznej czy śmiertelność pooperacyjna (OR = 2,08, 95% CI 1,18 do 3,66; $p = 0,012$) [5].

Oprócz toksyczności, drugim najważniejszym parametrem planowanej terapii jest skuteczność chemioterapii przed- i pooperacyjnej, która powinna zostać oceniona w obiektywnych dowodach naukowych.

W analizie zbiorczej dwóch randomizowanych badań klinicznych (Mitry i wsp. 2008), do której włączono 278 pacjentów (138 w grupie leczonej chemioterapią uzupełniającą po leczeniu operacyjnym oraz 140 w grupie z wyłącznym leczeniem chirurgicznym), oceniono wpływ zastosowania chemioterapii uzupełniającej po resekcji zmian przerzutowych z wątroby na wskaźniki przeżywalności. W analizie całej populacji pacjenci, u których pojawiły się przerzuty ≤ 1 roku w grupie poddanej leczeniu skojarzonemu, stanowili 43,5%, a w grupie z wyłączną chirurgią — 42,9%. Mediana czasu wolnego od progresji choroby (PFS — *progression-free survival*) wyniosła w grupie z leczeniem skojarzonym 27,9 miesiąca, a w grupie poddanej wyłącznie leczeniu chirurgicznemu — 18,8 miesiąca (HR = 1,32; 95% CI 1,00–1,76; $p = 0,058$), natomiast mediana czasu przeżycia całkowitego odpowiednio 62,2 miesiąca wobec 47,3 miesiąca (HR = 1,32; 95% CI 0,95–1,82; $p = 0,095$). Uzupełniająca chemioterapia okazała się niezależnym czynnikiem wydłużającym zarówno PFS, jak i OS, ale z graniczną znamiennością. Na podkreślenie zasługuje fakt zastosowania suboptymalnej chemioterapii zawierającej 5-fluorouracyl i kwas folinowy, ale bez oksaliplatyny. Dołączenie trzeciego leku (oksalipłaty) być może wiązałoby się z uzyskaniem znamienności statystycznej [6].

Ważną publikacją (Gallagher i wsp. 2009), pomimo jej retrospektywnego charakteru (analiza retrospektywna 111 chorych z rejestru chirurgicznego Memorial Sloan-Kettering Cancer Center [MSKCC], do którego dane zbierano w sposób prospektywny), jest ocena skuteczności (odpowiedź na leczenie) neoadiuwantowej chemioterapii na OS u chorych na raka jelita grubego z synchronicznymi, resekcyjnymi przerzutami do wątroby. Wielowymiarowy model OS dla resekcji wątroby zawierał następujące niezależne, negatywnie czynniki: obecność pozytywnych marginesów chirurgicznych (HR = 2,41, 95% CI 1,06–5,47; $p = 0,035$), obecność przerzutów w pierwotnie usuniętych węzłach chłonnych (HR = 2,43, 95% CI 1,08–5,51; $p = 0,033$) oraz poresekcyjny poziom markera nowotworowego CEA ≥ 5 ng/dL (HR = 2,51, 95% CI 1,32–4,78; $p = 0,005$), natomiast nie wykazano związku pomiędzy OS a odpowiedzią na neoadiuwantową chemioterapię. Wykluczenie tej zależności może sugerować brak korzyści z jej zastosowania przed zabiegiem

operacyjnym i wskazuje na stosowanie chemioterapii po leczeniu chirurgicznym [7].

Podobne wnioski uzyskali Nanji i wsp. (2013) w analizie retrospektywnej, do której włączono 320 chorych z resekcyjnymi przerzutami do wątroby (39,1% stanowili chorzy z synchronicznymi przerzutami). W analizie wieloczynnikowej zidentyfikowano 4 czynniki, które niezależnie wpływają na OS: wielkość przerzutów > 6 cm (HR = 2,2, 95% CI 1,3–3,5; p = 0,002), obecność przerzutów w pierwotnie usuniętych węzłach chłonnych, cecha N1 (HR = 2,0, 95% CI 1,0–3,8; p = 0,045) i cecha N2 (HR = 2,4, 95% CI 1,2–4,9; p = 0,017), obecność synchronicznych przerzutów (HR = 2,1, 95% CI 1,3–3,5; p = 0,003) oraz chemioterapia po resekcji zmian przerzutowych z wątroby (HR = 0,42, 95% CI 0,23–0,75; p = 0,004) [8].

W innej opublikowanej analizie retrospektywnej (Faron i wsp. 2014) przedstawiono wyniki zastosowania chemioterapii wg programu FOLFOX w okresie poprzedzającym zabieg operacyjny lub po wykonanym zabiegu resekcji zmian przerzutowych z wątroby. Analizą objęto 179 chorych, z czego ponad połowę stanowili chorzy z obecnością przerzutów synchronicznych do wątroby (58%). W analizie wieloczynnikowej pooperacyjna chemioterapia wg programu FOLFOX okazała się niezależnym czynnikiem predykcyjnym wydłużenia zarówno czasu przeżycia całkowitego (OS — *overall survival*; HR = 0,55 [95% CI 0,35–0,87] p = 0,01), jak i czasu wolnego od choroby (DFS — *disease free survival*; HR = 0,54 [95% CI 0,36–0,82] p = 0,0017). Zastosowanie chemioterapii przedoperacyjnej wg programu FOLFOX nie wiązało się ze znamienym wydłużeniem parametrów życiowych takich jak OS i DFS; odpowiednio OS (HR = 0,96 [95% CI 0,57–1,6] p = 0,87) oraz DFS (HR = 1,05 [0,66–1,66] p = 0,83) [9].

W dużej, wieloośrodkowej, retrospektywnej analizie pacjentów rejestru europejskiego (Bonney i wsp. 2015), do którego dane zbierane były w sposób prospektywny, oceniono skuteczność zastosowania chemioterapii neoadiuwantowej u chorych na raka jelita grubego z synchronicznymi, resekcyjnymi przerzutami do wątroby. Spośród ponad 11 tys. pacjentów analizie poddano 1301 chorych, którzy zostali podzieleni na dwie grupy: jedną, która otrzymała przedoperacyjną chemioterapię (693 chorych), i drugą, w której chorzy byli operowani bez wcześniejszej chemioterapii (608 chorych). W analizie wieloczynnikowej niezależnymi czynnikami wpływającymi na pogorszenie OS były: cecha N(+) > 1, liczba przerzutów powyżej 3, stężenie CEA w surowicy krwi powyżej 5 ng/ml oraz brak zastosowania adiuwantowej chemioterapii, podczas gdy dla DFS: cecha N(+) > 1, stężenie CEA w surowicy krwi powyżej 5 ng/ml i brak zastosowania adiuwantowej chemioterapii. Podsumowując uzyskane wyniki, autorzy wyciągnęli jednoznaczny wniosek, że chemioterapia przedoperacyjna nie wpływa korzystnie na parametry przeżycia w tej grupie chorych [10].

Korzyść z zastosowania chemioterapii uzupełniającej uzyskano w retrospektywnej analizie pacjentów (227 pa-

cjentów) z jednego ośrodka (Nishioka i wsp. 2017), do którego również dane zbierano w sposób prospektywny. Chorych podzielono na 3 grupy: z obecnością przerzutów synchronicznych raka jelita grubego do wątroby, z „wczesnymi” metachronicznymi przerzutami do wątroby (≤ 1 roku) oraz na chorych z „późnymi” metachronicznymi przerzutami do wątroby (> 1 roku). 5-letni czas wolny od nawrotu choroby (RFS) u chorych z uzupełniającą chemioterapią lub bez niej wyniósł odpowiednio 32,8/11,2% u pacjentów z synchronicznymi przerzutami, S-CLM (p = 0,002), 43,7/15,2% u pacjentów z wczesnymi metachronicznymi przerzutami, które pojawiły się ≤ 1 roku, EM-CLM (p = 0,002), 44,1/29,6% u pacjentów z metachronicznymi przerzutami, które pojawiły się > 1 roku, LM-CLM (p = 0,163). Z kolei 5-letni czas przeżycia całkowitego (OS) u chorych z uzupełniającą chemioterapią lub bez niej wyniósł odpowiednio 77,9/45,5% u pacjentów z synchronicznymi przerzutami, S-CLM (p = 0,021), 81,5/39,5% u pacjentów z metachronicznymi przerzutami, które pojawiły się ≤ 1 roku, EM-CLM (p = 0,015), 76,1/65,4% u pacjentów z metachronicznymi przerzutami, które pojawiły się > 1 roku, LM-CLM (p = 0,411). Wnioskiem płynącym z przedstawionych danych jest poprawa parametrów przeżywalności w grupie chorych z synchronicznymi i wczesnymi metachronicznymi przerzutami raka jelita grubego do wątroby, ale po zastosowanej chemioterapii uzupełniającej zabieg operacyjny [11].

Poprawę parametrów przeżywalności po zastosowaniu chemioterapii uzupełniającej po przedoperacyjnej chemioterapii i resekcji zmian przerzutowych z wątroby głównie synchronicznych (większość pacjentów) zaobserwowano także w innej analizie retrospektywnej (Wang i wsp. 2017). Grupa chorych, w której zastosowano leczenie pooperacyjne, w porównaniu do grupy chorych, która została poddana jedynie obserwacji, uzyskała znamienne dłuższy czas do wystąpienia niepowodzenia leczenia, jak i również dłuższy czas przeżycia całkowitego — mediany odpowiednio 10,2 miesiąca wobec 3,3 miesiąca, (p = 0,002) i 40,7 miesiąca wobec 28,1 miesiąca (p = 0,005). Wyniki te potwierdzają wartość pooperacyjnej chemioterapii jako wiodącej metody leczenia systemowego u chorych po resekcji zmian przerzutowych z wątroby [12].

W związku z zaplanowaniem leczenia chemioterapią u chorych na raka jelita grubego nasuwa się szereg wątpliwości, których nie można nie wziąć pod uwagę przy planowaniu terapii, zwłaszcza że mogą one istotnie wpłynąć na rokowanie pacjentów. Należą do nich:

- opóźnienie leczenia chirurgicznego w związku z chemioterapią, czego efektem może być brak możliwości technicznego usunięcia przerzutów po leczeniu systemowym z powodu wątrobowej progresji zmian przerzutowych,
- pierwotna chemiooporność i związana z nią progresja pozawątrobową, wykluczająca resekcję zmian przerzutowych z wątroby,
- toksyczność po chemioterapii, uniemożliwiająca wykonanie zabiegu operacyjnego (zwłaszcza zaostrenie

istotnych chorób współistniejących, „chory nieoperacyjny” z przyczyn internistycznych),

- całkowita regresja zmian w wątrobie po chemioterapii (także zmian niewidocznych w przedoperacyjnych badaniach obrazowych), uniemożliwiająca identyfikację ich lokalizacji i wycięcie blizn przez chirurga.

Podsumowując, na chwilę obecną nie ma żadnych jednoznacznych dowodów naukowych przemawiających za zastosowaniem chemioterapii przedoperacyjnej u chorych na raka jelita grubego z synchronicznymi przerzutami do wątroby, natomiast korzystniejszym postępowaniem w tej grupie chorych wydaje się być pooperacyjna chemioterapia.

Riposta

Podsumowaniem skuteczności neoadiuwantowej chemioterapii (Nigri i wsp. 2015) jest przegląd systematyczny (metaanaliza nie mogła zostać wykonana z powodu potencjalnego błędu statystycznego spowodowanego różnorodnością schematów chemioterapii zastosowanych w leczeniu przed- lub pooperacyjnym), w którym dokonano porównania efektywności terapii dwóch grup pacjentów: leczonych wyłącznie chirurgicznie z uzupełniającą chemioterapią lub bez niej (1785 chorych) i leczonych chemioterapią przed zabiegiem operacyjnym (1607 chorych). Odsetek 5-letniego czasu przeżycia całkowitego w grupie chorych leczonych chirurgicznie wahał się od 20,7 do 56%, natomiast w grupie z neoadiuwantową chemioterapią — od 38,9% do 74%, bez różnic znamienych statystycznie w 7 na 8 włączonych do przeglądu badań. Przegląd systematyczny nie potwierdził zastosowania neoadiuwantowej chemioterapii u chorych na raka jelita grubego z obecnością resekcyjnych przerzutów do wątroby [13].

Zalecenia ESMO (European Society for Medical Oncology), jak i również NCCN (National Comprehensive Cancer Network) preferują w przypadku resekcyjnych synchronicznych przerzutów do wątroby, zwłaszcza obecności korzystnych czynników prognostycznych, wykonanie w pierwszej kolejności zabiegu operacyjnego (resekcja guza pierwotnego oraz metastazektomia wykonana jednocześnie lub etapowo), a następnie zastosowanie uzupełniającej chemioterapii [14, 15].

Pozostaje jeszcze problem choroby nowotworowej potencjalnie resekcyjnej. W epoce nowoczesnej diagnostyki: PET-CT, MR wątroby czy nowoczesnego USG, można ściśle wyselekcjonować pacjentów z przerzutami raka jelita grubego do wątroby i zakwalifikować ich do dwóch grup: albo resekcyjnej (uzupełniająca chemioterapia), albo nieresekcyjnej, ale wówczas stosujemy indukcyjną, a nie neoadiuwantową chemioterapię.

Dzięki nowoczesnej diagnostyce, która jest niezbędna przed podjęciem decyzji o metastazektomii, możemy zmniejszyć ryzyko niepotrzebnych operacji oraz prawidłowo zakwalifikować chorych do odpowiednich grup. Potwierdzeniem powyższego jest brak ścisłych kryteriów określających przerzuty jako potencjalnie resekcyjne.

Większość danych naukowych przemawia przeciwko chemioterapii przedoperacyjnej, która wywołuje istotne działania niepożądane (hepatotoksyczność, a w efekcie powikłania pooperacyjne) bez znamiennej poprawy wskaźników przeżywalności.

Zestawienie badań oceniających skuteczność chemioterapii przed operacją wobec chemioterapii pooperacyjnej umieszczono w tabeli I.

Tabela I. Zestawienie badań oceniających skuteczność chemioterapii przed operacją wobec chemioterapii pooperacyjnej

Autor/rok	Liczba pacjentów	Rodzaj badania	Badane grupy
Mitry i wsp. 2008	278	Analiza zbiorcza dwóch randomizowanych badań klinicznych	Grupa chorych leczona w sposób skojarzony (chirurgia + chemioterapia uzupełniająca) w porównaniu do grupy poddanej wyłącznie leczeniu chirurgicznemu
Gallagher i wsp. 2009	111	Analiza retrospektywna	Grupa chorych leczonych neoadiuwantową chemioterapią
Nanji i wsp. 2013	320	Analiza retrospektywna	Grupa chorych z resekcyjnymi przerzutami do wątroby
Faron M i wsp. 2014	179	Analiza retrospektywna	Grupa chorych, w której zastosowano chemioterapię w okresie poprzedzającym zabieg operacyjny lub po wykonanym zabiegu resekcji zmian przerzutowych z wątroby
Bonney i wsp. 2015	1301	Analiza retrospektywna	Grupa chorych leczona chemioterapią neoadiuwantową
Nigri i wsp. 2015	3392	Przegląd systematyczny	Grupa pacjentów leczonych wyłącznie chirurgicznie z uzupełniającą chemioterapią lub bez niej i grupa leczona chemioterapią przed zabiegiem operacyjnym
Nishioka i wsp. 2017	227	Analiza retrospektywna	Grupa chorych leczona chemioterapią uzupełniającą
Wang i wsp. 2017	163	Analiza retrospektywna	Grupa chorych leczonych chemioterapią uzupełniającą po przedoperacyjnej chemioterapii i resekcji zmian przerzutowych z wątroby w porównaniu do grupy chorych poddanych jedynie obserwacji

Konflikt interesów: nie zgłoszono

dr hab. n. med. Rafał Stec

Klinika Onkologii II Wydziału Lekarskiego
Warszawski Uniwersytet Medyczny
ul. Stepińska 19/25
00-739 Warszawa
e-mail: drrafals@wp.pl

Otrzymano i przyjęto do druku: 8 kwietnia 2018 r.

Na podstawie wystąpienia podczas VI Konferencji Naukowej czasopisma *Nowotwory Journal of Oncology* „Debaty onkologiczne”, Warszawa, 6–7 kwietnia 2018 r.

Piśmiennictwo (najważniejsze pozycje)

1. Vauthey JN, Pawlik TM, 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.
2. Lehmann K, Rickenbacher A, Weber A i wsp. Chemotherapy before liver resection of colorectal metastases: friend or foe? *Ann Surg* 2012; 255: 237–247.
3. Robinson SM, Wilson CH, Burt AD i wsp. Chemotherapy-associated liver injury in patients with colorectal liver metastases: a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg Oncol* 2012; 19: 4287–4299.
4. Martins J, Alexandrino H, Oliveira R i wsp. Sinusoidal dilation increases the risk of complications in hepatectomy for CRCLM — Protective effect of bevacizumab and diabetes mellitus, serum gamma-glutamyltranspeptidase as predictive factor. *Eur J Surg Oncol* 2016; 42: 713–721.
5. Zhao J, van Mierlo KMC, Gómez-Ramírez J. Systematic review of the influence of chemotherapy-associated liver injury on outcome after partial hepatectomy for colorectal liver metastases. *Br J Surg* 2017; 104: 990–1002.
6. Mitry E, Fields AL, Bleiberg H i wsp. Adjuvant chemotherapy after potentially curative resection of metastases from colorectal cancer: a pooled analysis of two randomized trials. *J Clin Oncol* 2008; 26: 4906–4911.
7. Gallagher DJ, Zheng J, Capanu M i wsp. Response to neoadjuvant chemotherapy does not predict overall survival for patients with synchronous colorectal hepatic metastases. *Ann Surg Oncol* 2009; 16: 1844–1851.
8. Nanji S, Cleary S, Ryan P i wsp. Up-front hepatic resection for metastatic colorectal cancer results in favorable long-term survival. *Ann Surg Oncol* 2013; 20: 295–304.
9. Faron M, Chirica M, Tranchard H i wsp. Impact of preoperative and postoperative FOLFOX chemotherapies in patients with resectable colorectal liver metastasis. *J Gastrointest Cancer* 2014; 45: 298–306.
10. Bonney GK, Coldham C, Adam R i wsp. Role of neoadjuvant chemotherapy in resectable synchronous colorectal liver metastasis; an International Multi-Center Data analysis using LiverMetSurvey. *J Surg Oncol* 2015; 111: 716–724.
11. Nishioka Y, Moriyama J, Matoba S i wsp. Prognostic impact of adjuvant chemotherapy after hepatic resection for synchronous and early metachronous colorectal liver metastases. *Dig Surg* 2018; 35: 187–195.
12. Wang Y, Wang ZQ, Wang FH i wsp. The role of adjuvant chemotherapy for colorectal liver metastasectomy after pre-operative chemotherapy: Is the treatment worthwhile? *J Cancer* 2017; 8: 1179–1186.
13. Nigri G, Petrucciani N, Ferla F i wsp. Neoadjuvant chemotherapy for resectable colorectal liver metastases: what is the evidence? Results of a systematic review of comparative studies. *Surgeon* 2015; 13: 83–90.
14. Van Cutsem E, Cervantes A, Adam R i wsp. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol* 2016; 27: 1386–1422.
15. Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) Colon Cancer. Version 1.2018.