

Chirurgiczne leczenie przerzutów raka jelita grubego do wątroby — doświadczenia własne

Marcin Zeman¹, Mariusz Kryj¹, Marek Czarnecki¹, Maciej Wideł¹, Andrzej Chmielarz¹,
Miroslaw Strączyński¹, Jerzy Wydmański², Grażyna Czenczek¹, Ewa Chmielik³

Wstęp. Rak jelita grubego jest poważnym problemem epidemiologicznym obecnych czasów. U 15–25% chorych na ten nowotwór stwierdza się synchroniczne przerzuty do wątroby, a u 35–45% pozostałych pacjentów rozwijają się przerzuty metachroniczne. W około 20% przypadków chorych z przerzutami raka jelita grubego do wątroby możliwe jest radykalne leczenie chirurgiczne, które jest jedynym skutecznym sposobem terapii. Całkowite przeżycia po resekcji wątroby sięgają 40%, a próby stosowania okołoperacyjnej chemioterapii mają wpłynąć na poprawę tego wskaźnika.

Materiał i metody. W latach 2000–2007 w Klinice Chirurgii Onkologicznej i Rekonstrukcyjnej Centrum Onkologii w Gliwicach do leczenia operacyjnego z powodu przerzutów raka jelita grubego do wątroby zakwalifikowano 96 chorych. W 25 (36%) przypadkach śródoperacyjnie stwierdzono brak możliwości wykonania radykalnego zabiegu resekcyjnego. U tych pacjentów wykonano samodzielną lub połączoną z metastazektomią termoablację. U pozostałych 71 chorych przeprowadzono radykalny zabieg resekcyjny. W 33 (46,5%) przypadkach wykonano hemihepatektomię, w 23 (32,5%) — segmentektomię, a w pozostałych 15 (21%) — nieanatomiczną metastazektomię. Średni wiek chorych wynosił 58,7 roku, a średni czas obserwacji — 29 miesięcy. Metodą Kaplana-Maiera oceniono przeżycia całkowite i bezobjawowe w obu grupach, jak również wykonano jedno- i wielowariantową analizę czynników wpływających na rokowanie (regresja Coxa).

Wyniki. Dwóch (1,7%) chorych zmarło w okresie okołoperacyjnym z powodu niewydolności wątroby. W 3 (2,5%) przypadkach obserwowano przedłużony drenaż żółciowy. Wśród 25 chorych leczonych nieradykalnie nie stwierdzono 5-letnich przeżyć. W całej badanej grupie 5-letnie bezobjawowe przeżycia odnotowano u 19,9% osób, podczas gdy w grupie 71 pacjentów leczonych radykalnie — u 25,3%. Całkowite przeżycia 5-letnie w tych dwóch grupach wyniosły odpowiednio 22% i 27,7%. Czynniki prognostycznymi istotnie wpływającymi na przeżycia zarówno bezobjawowe, jak i całkowite były: resekcja radykalna i anatomiczna, wolne marginesy chirurgiczne (resekcja R0), zaawansowanie ogniska pierwotnego. Stwierdzono też niekorzystny wpływ uzupełniającej chemioterapii po operacji ogniska pierwotnego na oba wskaźniki.

Wnioski. Chirurgiczne leczenie przerzutów raka jelita grubego do wątroby jest obarczone niewielkim odsetkiem powikłań i śmiertelności okołoperacyjnej. Metoda ta zapewnia wysoki odsetek przeżyć zarówno całkowitych, jak i bezobjawowych. Wpływ pooperacyjnej chemioterapii (po leczeniu ogniska pierwotnego) wymaga szczegółowej analizy obejmującej większą grupę chorych.

Surgical treatment of colorectal liver metastases — own experience

Background. 15–25% of patients with colorectal cancer have metastatic disease in the liver at the time of primary diagnosis, and another 35–45% suffer from metachronic metastases in the liver. Only about 20% of them can be resected for a cure.

Material and methods. Between 2000 and 2007, 96 patients were qualified to liver resection due to metastatic colorectal cancer. 25 (36%) of them were evaluated intraoperatively as nonresectable. They were treated by thermoablation.

¹Klinika Chirurgii Onkologicznej i Rekonstrukcyjnej

²Zakład Radioterapii

³Zakład Patologii Nowotworów

Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Oddział w Gliwicach

In 71 patients, radical resection was performed: in 33 (46.5%) patients this took the form of a hemihepatectomy, in 23 (32.5%) a segmentectomy, and in five (21%) a nonanatomical metastasectomy. In analysis, we used Kaplan-Meier DFS and OS estimation and Cox regression to assess prognostic factors.

Results. Two (1.7%) patients died in the perioperative period. Three patients had prolonged biliary drainage. Five years with no evidence of disease was noted in 19.9% of all qualified patients vs 25.3% in the group with radical surgical resection. Five year OS was 22% and 27.7%, respectively. Prognostic factors that significantly influenced DFS and OS were: radical and anatomical resection, free surgical margins, primary tumour stage as well as adjuvant chemotherapy given after primary tumour resection.

Conclusions. Resection of hepatic metastases in colorectal cancer patients is valuable, safe and effective treatment.

NOWOTWORY Journal of Oncology 2012; 62, 1: 5–9

Słowa kluczowe: rak jelita grubego, przerzuty do wątroby, resekcja wątroby

Key words: colorectal cancer, colorectal liver metastases, liver resection

Wstęp

Rak jelita grubego jest jednym z najpoważniejszych problemów epidemiologicznych w krajach uprzemysłowionych. Jest czwartym co do częstości diagnozowanych nowotworów złośliwych (około 1,2 mln nowych przypadków w ciągu roku) i drugą co do częstości przyczyną zgonów z powodu nowotworów [1]. U około 25% chorych w chwili rozpoznania stwierdza się przerzuty odległe, a u kolejnych 35–45% osób przerzuty rozwiną się w trakcie obserwacji [2]. Ten pozornie dobrze poznany nowotwór w sytuacji, wydawałoby się, prawidłowo dobranych i skutecznych działań terapeutycznych pozostawia wielki niedosyt w postaci zbyt niskich wskaźników wyleczeń jak na guz, w przebiegu którego można leczyć wszystkie jego stopnie zaawansowania. Przerzuty do wątroby, które w przypadku większości nowotworów świadczą o rozsiewie choroby i utracie możliwości uzyskania wyleczenia, w tym wypadku w 15–25% kwalifikują się do pierwotnego radykalnego leczenia chirurgicznego [3]. Stanowi ono jak dotąd jedyny skuteczny sposób ich terapii [4], a możliwość przeprowadzenia resekcji jest ograniczona jedynie ilością pozostawionej prawidłowo unaczynionej tkanki wątrobowej [5]. Odsetki 5-letnich przeżyć po resekcji wątroby sięgają 40% [6]. Zarówno odsetek chorych pierwotnie kwalifikowanych do resekcji, jak i częstość niepowodzeń (50–70%) po samodzielnym leczeniu chirurgicznym w ciągu wielu lat nie zmienił się istotnie i jest niezadowolający [7]. Dlatego trwają próby uzupełniania leczenia chirurgicznego o przed- lub pooperacyjną chemioterapię, która ma poprawić te wskaźniki.

Materiał i metody

W latach 2000–2007 przyjęto do Kliniki Chirurgii Onkologicznej i Rekonstrukcyjnej 117 pacjentów z intencją radykalnej resekcji guzów wątroby. U 21 chorych stwierdzono pierwotne nowotwory wątroby lub przerzuty z lokalizacji innej niż jelito grube. Przedmiotem szczegółowej analizy

pozostaje 96 osób z przerzutami do wątroby w przebiegu raka jelita grubego. Badana grupa składała się z 53 kobiet i 43 mężczyzn. Wiek pacjentów wynosił 33–88 lat (średnio 58,7 roku), a średni czas obserwacji — 29 miesięcy. Ognisko pierwotne u 47 (49%) pacjentów znajdowało się w odbytnicy. W badanej grupie 96 chorych u 25 (36%) stwierdzono śródoperacyjnie zaawansowanie uniemożliwiające przeprowadzenie radykalnej resekcji. U tych pacjentów wykonano termoablację samodzielną lub połączoną z zabiegiem resekcyjnym. U pozostałych 71 (74%) chorych przeprowadzono radykalny zabieg operacyjny (tab. I). U 14 (56%) spośród 25 osób wykonano wyłącznie termoablację, a u 58 (82%) spośród leczonych radykalnie wykonano resekcję anatomiczną. Leczenie ogniska pierwotnego w badanej grupie najczęściej odbywało się zgodnie ze znanymi standardami terapii skojarzonej. Chorzy na raka odbytnicy byli poddani przedoperacyjnej radioterapii lub pooperacyjnej radiochemioterapii (tab. II), a chorzy na raka okrężnicy w zaawansowaniu według Astlera i Collera C lub B w większości otrzymywali uzupełniającą chemioterapię. U części osób, u których po operacyjnym leczeniu ogniska pierwotnego istniały wskazania do uzupełniającej chemioterapii, nie zastosowano takiej terapii (tab. III). Obie grupy poddano analizie, uwzględniając przeżycia bezobjawowe i całkowite (metoda Kaplana-Maiera) oraz jedno- i wielowariantową analizę czynników wpływających na rokowanie (regresja Coxa). Znamienność różnic w czasach przeżycia obliczono, używając testu *log-rank*. Do obliczeń statystycznych użyto programu Statistica 9.0.

Wyniki

W grupie 96 chorych u 84 (87,5%) osób liczba ognisk przerzutowych była mniejsza lub równa 4, a u 54 (56%) stwierdzono pojedyncze ognisko. W tej grupie pacjentów przeżycia całkowite 24-, 36- i 60-miesięczne wyniosły odpowiednio 52,9%, 39,4% i 22%, a przeżycia bezobjawowe

Tabela I. Rodzaje wykonanych zabiegów

Rodzaj zabiegu	Liczba chorych
Termoablacja	14
Segmentektomia + termoablacja	4
Metastazektomia + termoablacja	7
Hemihepatektomia	34
Segmentektomia	24
Metastazektomia	13
Razem	96

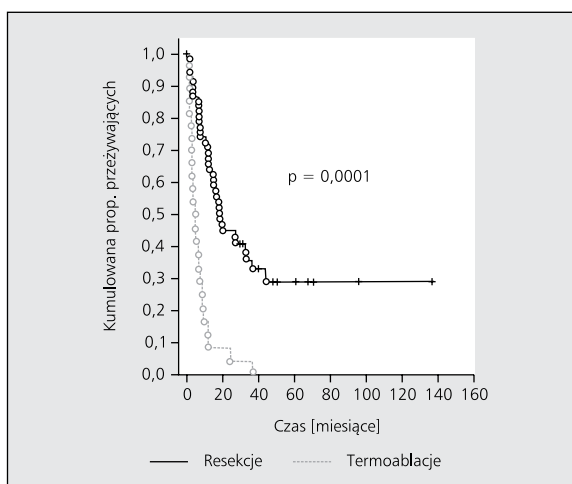
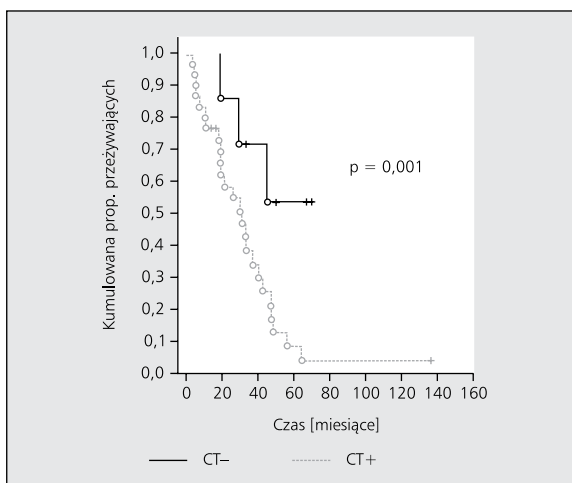
Tabela II. Radioterapia w leczeniu ogniska pierwotnego chorych na raka odbytnicy

Radioterapia	N
Przedoperacyjna	15
Pooperacyjna	10
Łącznie	25

Tabela III. Chemioterapia uzupełniająca po operacjach raka okrężnicy i odbytnicy

Zaawansowanie wg Astlera i Collera	Chemioterapia uzupełniająca	Bez uzupełniającej chemioterapii
C	31	10
B	10	5
Łącznie B + C	41	15

— odpowiednio 32,7%, 24,7% i 19,9%. W grupie 71 chorych leczonych radykalnie u 66 (92%) liczba ognisk przerzutowych była mniejsza lub równa 4, a u 48 (67,5%) stwierdzono pojedyncze ognisko. W opisywanej grupie przeżycia całkowite 24-, 36- i 60-miesięczne wyniosły odpowiednio 64,3%, 49,3% i 27,7%, natomiast przeżycia bezobjawowe 42,6%, 31,6% i 25,5%. Przeżycia wśród osób po radykalnych resekcjach są znacząco dłuższe niż wśród pacjentów, u których wykonano termoablację samodzielną lub połączoną z metastazektomią. W tej drugiej grupie nie stwierdzono 5-letnich przeżyć (ryc. 1). Pojedyncze ognisko przerzutowe zaobserwowano w tej grupie u 4 (16%) chorych, a u 16 (64%) liczba przerzutów była większa niż 3. Liczba ognisk przerzutowych w grupie osób leczonych radykalnie wyniosła 1–8 (średnia 1,56; mediana 1,0), podczas gdy wśród pacjentów poddanych termoablacji — 1–15 (średnia 3,8; mediana 3,0). Różnice te były istotne statystycznie ($p = 0,02$). Istotny wpływ na przeżycia po radykalnej resekcji przerzutów miał fakt, że po leczeniu ogniska pierwotnego chorych poddawano chemioterapii uzupełniającej. Chorzy po takiej terapii znacząco gorzej rokowali w odniesieniu do szansy na wieloletnie przeżycia bezobjawowe (ryc. 2). Z pozostałych analizowanych czynników rokowniczych rodzaj przeprowadzonej resekcji (anatomiczna v. nieanatomiczna) i szerokość marginesu operacyjnego ($> 1 \text{ mm}$ v. $\leq 1 \text{ mm}$) znacząco wpływały na przeżycia (tab. IV). W wielowarian-

**Rycina 1.** Przeżycia po resekcji v. termoablacji**Rycina 2.** Przeżycia zależne od chemioterapii pooperacyjnej

towej analizie (Coxa) tylko rodzaj resekcji anatomiczna v. nieanatomiczna okazał się istotny statystycznie zarówno dla przeżycia całkowitego, jak i bezobjawowego ($p = 0,02$). Odnotowano 2 (1,7%) zgony pooperacyjne spowodowane niewydolnością wątroby. W 3 (2,5%) przypadkach obserwowano przedłużony drenaż żółciowy.

Dyskusja

Historia chirurgicznego leczenia przerzutów do wątroby w przebiegu raka jelita grubego ma kilkadziesiąt lat i ewoluje w kierunku coraz bardziej agresywnego podejścia zarówno w zakresie leczenia operacyjnego, co w tym przypadku oznacza rozszerzanie wskazań do resekcji, jak i w odniesieniu do zaangażowania innych (chemioterapia, radioterapia) metod terapii. Wiedza na temat szczególnej biologii raka jelita grubego sięga lat 20. ubiegłego wieku [8]. Jako jeden z nielicznych guzów litych, rak jelita grubego może być skutecznie leczony we wszystkich stopniach zaawansowania. U około 50% chorych po radykalnej terapii ogniska

Tabela IV. Wpływ analizowanych czynników na przeżycia

Czynnik rokowniczy	Przeżycia całkowite (p)	Przeżycia bezobjawowe (p)
Resekcja radykalna v. termoablacja (ryc. 1).	0,0003	0,0001
Resekcja anatomiczna v. nieanatomiczna	0,02	0,004
Margines wolny od guza > 1 mm v. ≤ 1 mm	0,02	0,03
St. zaawansowania choroby wg Astlera i Coller B v. C	NS	NS
Lokalizacja ogniska pierwotnego <i>rectum</i> v. <i>colon</i>	NS	NS
Radioterapia w leczeniu ogniska pierwotnego	NS	NS
Chemioterapia po leczeniu ogniska pierwotnego (ryc. 2)	0,001	0,0006
Liczba ognisk przerzutowych	NS	NS
Czas ujawnienia ognisk przerzutowych (synchroniczne v. metachroniczne)	NS	NS

NS — nieznamienne statystycznie

pierwotnego dochodzi do rozsiewu i część z nich pozostaje kandydatami do dalszego leczenia z intencją radykalną, jeśli spełniają kryteria umożliwiające przeprowadzenie skutecznej resekcji wątroby. Pozostali kwalifikują się do paliatywnego leczenia chirurgicznego lub systemowego, jeśli rozsiew dotyczy również innych narządów. Istotnie zmieniło się podejście do leczenia chirurgicznego — zamiast myśleć: „co można usunąć”, teraz rozważa się: „ile musi zostać”. Obecnie uznaje się, że resekcja jest możliwa do wykonania, jeśli pozostawi się około 20% objętości wątroby z zachowaną co najmniej jedną gałęzią żyły wrotnej i jedną żyłą wątrobową. Ocena możliwości resekcji w kontekście ilości pozostawionej tkanki wątrobowej (*future liver remnant*) odbywa się obecnie często na podstawie zaawansowanych procedur diagnostycznych [9], a sama resekcja jest poprzedzona embolizacją gałęzi żyły wrotnej w celu wywołania przerostu przeciwległej części wątroby [10]. W dalszym ciągu jednak głównym problemem pozostaje wysoki odsetek nawrotów w obrębie pozostawionego po resekcji miąższu wątroby, co obserwuje się u większości pacjentów (50–70%). Podawanie chemioterapii po radykalnej operacji jest obecnie standardem, ponieważ wykazano, że wydłuża 5-letnie przeżycia bezobjawowe o 7% [11]. Możliwe jest również okołoperacyjne stosowanie chemioterapii w sekwencji chemioterapia–chirurgia–chemioterapia. Wykazano, że postępowanie takie wpływa na zmniejszenie częstości wznów miejscowych [12]. Odsetek chorych, którzy pierwotnie kwalifikują się do leczenia radykalnego, pozostaje niewielki (15–20%), dlatego też powszechne stały się próby z zastosowaniem chemioterapii u pacjentów pierwotnie nieresekcyjnych. Wyniki badań klinicznych CELIM i BOXER wykazały, że odsetek chorych pierwotnie nieresekcyjnych, u których po chemioterapii możliwe było wykonanie resekcji R0 wynosi 32–34%. Pięcioletnie przeżycia po resekcji wątroby u osób pierwotnie nieresekcyjnych poddanych przedoperacyjnej chemioterapii sięgają 38% [13]. Przedoperacyjna chemioterapia jest również swego rodzaju próbą biologiczną umożliwiającą wyselekcjonowanie chorych, u których w trakcie

jej podawania dojdzie do dalszego rozsiewu i — co się z tym wiąże — dyskwalifikacji tych pacjentów z leczenia operacyjnego. W ciągu wielu lat wyodrębniono czynniki rokownicze, które istotnie wpływają na szanse trwałego wyleczenia (niskie zaawansowanie ogniska pierwotnego, szczególnie brak przerzutów do węzłów chłonnych, mniej niż 3 przerzuty, średnica przerzutu < 5 cm, resekcja R0) [14]. Należy jednak podkreślić, że doniesienia różnych autorów znacznie się w tym względzie różnią, a w niektórych przypadkach wręcz są sprzeczne. W ostatnich latach ponownie zaczęto analizować zależności między nowotworami a odpowiedzią zapalną organizmu. Wykazano, że stężenie białka C-reaktywnego powyżej 10 mg/l oraz stosunek liczby neutrofilów do limfocytów większy niż 5, przed operacją resekcji wątroby, stanowią niekorzystne czynniki rokownicze [15, 16]. Zastosowanie skal ryzyka klinicznego ocenianego zarówno przed-, jak i pooperacyjnie ułatwiło prognozowanie po resekcji przerzutów i wyodrębnienie grupy pacjentów, którzy z takiego postępowania odniosą największe korzyści [17–19]. Powikłania po zabiegach resekcyjnych wątroby występują w około 35% przypadków. Do najczęstszych należą: wysięk opłucnowy, zakażenie rany operacyjnej, ropień podprzeponowy, przetoka żółciowa i niewydolność wątroby. Wyodrębniono czynniki wpływające na wzrost ryzyka powikłań pooperacyjnych — należą do nich rozległa resekcja i konieczność okołoperacyjnego przetoczenia krwi [20]. Doniesienia dotyczące wpływu manewru Pringle’a na wystąpienie powikłań pooperacyjnych różnią się w zależności od autorów [20, 21]. Może się to wiązać z zaawansowaniem zmian w wątrobie i związaną z tym bardziej rozległą resekcją, co z kolei może skutkować istotnym krwawieniem wymagającym zastosowania tego manewru. Śmiertelność okołoperacyjna w doświadczonych ośrodkach według danych literaturowych nie przekracza 3%. Najczęstszymi przyczynami zgonów w tych przypadkach są: niewydolność wątroby, krwotok i posocznica. Na podstawie analiz własnych autorzy niniejszej pracy potwierdzają przydatność rokowniczą części znanych czynników, ale także uważają,

że niektóre z nich są nieprzydatne w prognozowaniu (tab. II). Zwraca uwagę nieopisywany jak dotąd w znanej autorom literaturze niekorzystny wpływ chemioterapii stosowanej po leczeniu ogniska pierwotnego w jelicie grubym na rokowanie po resekcji części wątroby z powodu przerzutów (ryc. 2). Grupa chorych o zaawansowaniu miejscowym ogniska pierwotnego T3N+, którzy powinni zostać poddani uzupełniającej chemioterapii po leczeniu ogniska pierwotnego, a jej nie otrzymali, rokuje w konsekwencji lepiej niż ta leczona zgodnie z panującymi standardami. Jest to prawdopodobnie wynik swoistej selekcji potencjalnie najsilniej przerzutujących klonów, które mimo terapii systemowej na etapie pooperacyjnym pozostały aktywne i doprowadziły do powstania opornych na dalsze leczenie ognisk w wątrobie. Wynik tej analizy nie może oczywiście wpływać na ograniczenie kwalifikacji do chemioterapii uzupełniającej po leczeniu ogniska pierwotnego, ponieważ jej udział w redukcji ryzyka powstania przerzutów jest znany i oczywisty. Spostrzeżenia te wymagają przeprowadzenia dokładniejszej analizy obejmującej większą grupę chorych, co być może pozwoli na sformułowanie jednoznacznych wniosków w tej kwestii.

Wnioski

Resekcja przerzutów w przebiegu raka jelita grubego jest skuteczną metodą zapewniającą wysoki odsetek przeżyć zarówno całkowitych, jak i bezobjawowych, przy niewielkim ryzyku powikłań i śmiertelności okołoperacyjnej. W miarę możliwości należy przeprowadzać resekcję anatomiczną.

Wpływ pooperacyjnej chemioterapii (po leczeniu ogniska pierwotnego) wymaga szczegółowej analizy obejmującej większą grupę chorych.

Lek. Marcin Zeman

Klinika Chirurgii Onkologicznej i Rekonstrukcyjnej
Centrum Onkologii — Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie
Oddział w Gliwicach
ul. Wybrzeże Armii Krajowej 15, 44–100 Gliwice
e-mail: mzeman@wp.pl

Otrzymano: 26 lipca 2011 r.

Przyjęto do druku: 8 sierpnia 2011 r.

Piśmiennictwo

1. Adam R, Hoti E, Folprecht G i wsp. Accomplishments in 2008 in the management of curable metastatic colorectal cancer. *Gastrointest Cancer Res* 2009; 3 (supl. 2): S15–S22.
2. Cromheecke M, de Jong KP, Hoekstra HJ. Current treatment for colorectal cancer metastatic to the liver. *Eur J Surg Oncol* 1999; 25: 451–463.
3. Marti J, Modolo MM, Fuster J i wsp. Prognostic factors and time-related changes influence results of colorectal liver metastases surgical treatment: a single-center analysis. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 2587–2594.
4. Cummings LC, Payes JD, Cooper GS. Survival after hepatic resection in metastatic colorectal cancer. *Cancer* 2007; 109: 718–726.
5. Primrose JN. Surgery for colorectal liver metastases. *Br J Cancer* 2010; 102: 1313–1318.
6. Abdel-Misih SR, Schmidt CR, Bloomston PM. Update and review of the multidisciplinary management of stage IV colorectal cancer with liver metastases. *World J Surg Oncol* 2009; 7: 72.
7. House MG, Ito H, Gonen M i wsp. Survival after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: trends in outcomes for 1,600 patients during two decades at a single institution. *J Am Coll Surg* 2010; 210: 744–755.
8. Ewing J. *Neoplastic diseases: a treatise on tumors*. Wyd. III. WB Saunders, Philadelphia 1928.
9. Yumoto Y, Yagi T, Sato S i wsp. Preoperative estimation of remnant hepatic function using fusion images obtained by (99m)Tc-labelled galactosyl-human serum albumin liver scintigraphy and computed tomography. *Br J Surg* 2010; 97: 934–944.
10. Haghighi KS, Glenn D, Gruenberger T i wsp. Extending the limits for curative liver resections by portal vein embolization. *Int Surg* 2009; 94: 43–47.
11. Portier G, Elias D, Bouche O i wsp. Multicenter randomized trial of adjuvant fluorouracil and folinic acid compared with surgery alone after resection of colorectal liver metastases: FFCD ACHBTH AURC 9002 trial. *J Clin Oncol* 2006; 24: 4976–4982.
12. Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B i wsp. Perioperative chemotherapy with FOLFOX4 and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC Intergroup trial 40983): a randomised controlled trial. *Lancet* 2008; 371: 1007–1016.
13. Bouquet A, Nordlinger B. Neoadjuvant therapy of colorectal liver metastases: lesson learned from clinical trials. *J Surg Oncol* 2010; 102: 932–936.
14. Simmonds PC, Primrose JM, Colquitt JL i wsp. Surgical resection of hepatic metastases from colorectal cancer: a systematic review of published studies. *Br J Cancer* 2006; 94: 982–999.
15. Wong VKH, Malik HZ, Hamady ZZR i wsp. C-reactive protein as a predictor of prognosis following curative resection for colorectal liver metastases. *Br J Cancer* 2007; 96: 222–225.
16. Halazun KJ, Aldoori A, Malik HZ i wsp. Elevated preoperative neutrophil to lymphocyte ratio predicts survival following hepatic resection for colorectal liver metastases. *EJSO* 2008; 34: 55–60.
17. Nordlinger B, Guiguet M, Vaillant JC i wsp. Surgical resection of colorectal carcinoma metastases to the liver, a prognostic scoring system to improve case selection, based on 1568 patients. *Cancer* 1996; 77: 1254–1262.
18. Minagawa M, Yamamoto J, Kosuge T i wsp. Simplified staging system for predicting the prognosis of patients with respectable liver metastasis. *Arch Surg* 2007; 142: 269–276.
19. Rees M, Tekkis P, Welsh F i wsp. Evaluation of long-term survival after hepatic resection for metastatic colorectal cancer, a multifactorial model of 929 patients. *Ann Surg* 2008; 247: 125–135.
20. Benzoni E, Lorenzin D, Baccarani U i wsp. Resective surgery for liver tumor: a multivariate analysis of causes and risk factors linked to post-operative complications. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2006; 5: 526–533.
21. Giulianti F, Ardito F, Pulitano C i wsp. Does hepatic clamping affect disease-free survival following liver resection for colorectal metastases? *Ann Surg* 2010; 252: 1020–1026.