

# Chirurgie des métastases hépatiques des cancers colorectaux

K. BENTABAK,

Service de Chirurgie Oncologique A,  
Centre Pierre et Marie Curie, Alger.

## Résumé

40 à 70% des patients atteints d'un cancer colorectal présentent des métastases hépatiques au cours de l'évolution de leur maladie, représentant la cause majeure de décès. Le foie est le seul site métastatique dans environ la moitié des cas. Les progrès de la chirurgie et de la chimiothérapie ont permis d'améliorer considérablement la prise en charge des malades atteints de métastases hépatiques. La résection chirurgicale est encore le seul traitement des métastases hépatiques pouvant permettre d'obtenir une survie à long terme. Cependant, seuls 20 à 30% des patients avec des métastases hépatiques, peuvent bénéficier d'une chirurgie à visée curative. Après résection hépatique, une récurrence est observée dans deux tiers des cas. Des progrès ont été réalisés au cours des dernières années pour permettre d'augmenter le nombre de patients pouvant bénéficier d'une chirurgie d'exérèse à visée curative, et de diminuer le risque de récurrence après résection hépatique. En particulier la chimiothérapie pré-opératoire, les thérapies ciblées et de nouvelles techniques chirurgicales, comme l'embolisation portale pré-opératoire, l'hépatectomie en deux temps et la destruction locale par la radiofréquence, permettent d'augmenter le nombre de patients éligibles à une résection hépatique. Actuellement, la prise en charge médico-chirurgicale des métastases hépatiques est devenue indispensable. Elle est la garantie de la qualité du traitement.

### >>> Mots-clés

Métastases hépatiques, cancer colorectal, hépatectomie, chimiothérapie, thérapie ciblée.

### Introduction

Le cancer colorectal représente le premier cancer digestif en Algérie <sup>(1)</sup>. En cours d'évolution, 40 à 70% des patients avec un cancer à un stade avancé vont développer des métastases hépatiques et l'extension métastatique est limitée au foie dans 50% des cas. Le décès est presque toujours lié à des métastases à distance <sup>(2,3,4)</sup>.

## Abstract

40 to 70% of colorectal cancer patients develop liver metastases during the course of their illness and are the leading cause of death. The liver is the only metastatic site in about half of the cases. Advances in surgery and chemotherapy have significantly improved the management of patients with liver metastases. Surgical resection is still the only treatment for liver metastases that can achieve long-term survival. However, only 20 to 30 per cent of patients with liver metastases can benefit from curative surgery. After hepatic resection, a recurrence is observed in two thirds of the cases. Progress has been made in recent years to increase the number of patients who can benefit from curative surgery, and to reduce the risk of recurrence after hepatic resection. In particular, preoperative chemotherapy, target therapy and new surgical techniques, such as preoperative portal embolization, two-stage hepatectomy and radiofrequency ablation, have increased the number of patients eligible for liver resection. Currently, medico-surgical management of liver metastases has become essential. It is the guarantee of the quality of the treatment.

### >>> Key-words

Liver metastases, colorectal cancer, hepatectomy, chemotherapy, targeted therapy.

Dans 10 à 25% des cas, il s'agit de métastases hépatiques synchrones, découvertes au même moment que le cancer primitif <sup>(5,6)</sup> et dans 40 à 50% des cas, il s'agit de métastases hépatiques métachrones, mises en évidence sur les examens de surveillance qui suivent l'exérèse de la tumeur primitive <sup>(7,8)</sup>.

La chirurgie d'exérèse des métastases hépatiques, seul traitement ayant montré un bénéfice en termes de survie à distance, a connu ces dernières années des progrès considérables avec la possibilité de réaliser des exérèses plus larges et plus complexes ; des exérèses multiples, répétées ou séquentielles.

La plus grande efficacité de la chimiothérapie et l'arrivée des thérapies ciblées, la possibilité d'associer à l'exérèse chirurgicale la destruction des métastases hépatiques par radiofréquence, l'hypertrophie préalable du foie à laisser en place par embolisation portale et les hépatectomies en deux temps ; sont autant d'éléments qui permettent aujourd'hui de proposer des résections curatives à des métastases considérées autrefois comme non résécables. La prise en charge des métastases hépatiques des cancers colorectaux est devenue complexe et la pluridisciplinarité est aujourd'hui une obligation pour proposer une stratégie thérapeutique adaptée à chaque patient.

### Pourquoi faut-il opérer les métastases hépatiques des cancers colorectaux ?

L'histoire naturelle des métastases hépatiques des cancers colorectaux qui n'ont pas été traitées, est toujours fatale à brève échéance. La médiane de survie des patients porteurs de métastases hépatiques non traitées est de 2 à 12 mois <sup>(7,9,10)</sup>.

A l'opposé, après résection chirurgicale, les résultats sont tout à fait différents. Une étude maintenant ancienne avait comparé des patients à degré d'envahissement hépatique équivalent, avec une survie à 5 ans de 25% dans le groupe réséqué versus 0% à 5 ans dans le groupe non opérés <sup>(11)</sup>. Dans les séries plus récentes, les résultats de survie à 5 ans après résection chirurgicale sont constamment supérieurs à 25% avec des séries faisant état de taux voisins de 40% voire de 58% <sup>(5,12-18)</sup>.

Enfin, sont disponibles des résultats à long terme montrant à 10 et 15 ans des survies stabilisées aux alentours de 25% <sup>(17)</sup>. En revanche, malgré les progrès de la chimiothérapie, l'utilisation de nouveaux protocoles et plus récemment encore les associations avec les thérapies ciblées ont permis d'améliorer de façon considérable le pronostic de ce cancer avec des médianes de survie atteignant 30 mois <sup>(19,20,21,22,23)</sup>. Autrement dit, les résultats de la résection complète des métastases hépatiques sont en pratique supérieurs aux résultats de l'abstention thérapeutique ou traitement médicamenteux.

Finalement, il est clair que seuls les patients ayant eu une résection complète de métastases hépatiques peuvent

connaître une survie prolongée, voire une guérison.

La résection chirurgicale, quand elle est possible, apparaît donc comme le meilleur traitement des métastases hépatiques des cancers colorectaux. Mais cet objectif de résécabilité doit être effectué de façon sûre avec un minimum de mortalité et de morbidité qui doit rester respectivement inférieur à 5% et 25% <sup>(5,14-19)</sup>.

Dès le diagnostic de métastases posé, deux grandes catégories de patients très différents s'individualisent : les malades « résécables » une minorité (20 à 30%) et les malades « non résécables » une grande majorité (70 à 80%). Lorsque les métastases ne sont pas accessibles à une résection ou dites potentiellement résécables, une chimiothérapie efficace peut rendre résécables des métastases initialement non résécables, permettant d'individualiser ainsi, une troisième catégorie de patients « rendus résécables » (environ 30%).

### Quels patients opérer ?

L'objectif de la chirurgie d'exérèse est d'enlever de manière radicale les métastases hépatiques avec une marge saine (résection R0), tout en conservant un volume de parenchyme hépatique suffisant (30 à 40%) ; pour permettre la régénération du foie restant et éviter une insuffisance hépatique irréversible. Cet objectif de radicalité implique en outre l'absence de tumeur extra-hépatique non résécable, chez un patient par ailleurs opérable et ayant eu préalablement une exérèse carcinologiquement satisfaisante de sa tumeur primitive.

La chirurgie n'a d'intérêt que lorsqu'elle est complète car le pronostic des patients dont l'exérèse métastatique est incomplète rejoint celui des malades non opérés <sup>(26)</sup>. La résection palliative ne peut donc pas constituer une indication thérapeutique.

Le bilan d'extension pré-opératoire comprend un scanner thoraco-abdomino-pelvien injecté et/ou une IRM hépatique et une coloscopie complète. Le scanner thoraco-abdomino-pelvien a pour but d'établir une cartographie lésionnelle hépatique et de rechercher une récurrence locorégionale ou des métastases extra hépatiques.

En cas de doute sur la caractérisation lésionnelle hépatique, il sera complété par une IRM hépatique. La coloscopie est réalisée pour vérifier l'absence de récurrence au niveau du site tumoral primitif.

Enfin, le PET-scanner peut apporter des informations additionnelles chez des patients à haut risque de maladie extra hépatique mais son utilisation et ses indications ne sont pas consensuelles à ce jour.

En per-opératoire, l'évaluation de la résécabilité repose

non seulement sur l'inspection, la palpation bimanuelle du foie et l'échographie per-opératoire (localisation des métastases hépatiques, rapports vasculaire, détection de nouvelles lésions) ; mais aussi sur l'examen de la cavité abdominale à la recherche d'une carcinose péritonéale et sur l'exploration des aires ganglionnaires hépatiques et coeliaques.

Avant 1990, les indications des hépatectomies pour métastases hépatiques reposaient sur les conclusions issues de l'étude du Registre Américain <sup>(25)</sup>. Ces indications se résumaient à ne pas opérer les patients qui avaient plus de 3 métastases hépatiques, qui présentaient une localisation extra hépatique, et chez lesquels la marge de résection prévisible était inférieure à 10 mm.

Au cours des années 1990-2000, ces règles ont été invalidées progressivement, et il a été prouvé que la chirurgie pouvait être bénéfique chez des patients qui avaient plus de 3 métastases dont la taille de la plus grosse métastase était supérieure à 5 cm, que les lésions étaient bilobaires, qui avaient une marge inférieure à 10 mm et qui présentaient des métastases pulmonaires associées et résécables <sup>(14,16,19,26,27)</sup>.

Finalement, les seules règles à respecter aujourd'hui, sont de réséquer la totalité des lésions (résection R0), et de ne pas prendre de risques opératoires démesurés. Pour déterminer les bons candidats à la chirurgie et surtout pour adapter la meilleure thérapeutique, des scores pronostiques ont été établis.

Fong et al <sup>(14)</sup>, ont établi un score prenant en compte les habituels facteurs pronostiques, afin de déterminer les patients qui bénéficieraient d'une chirurgie curative par rapport à ceux pour lesquels le traitement adjuvant chimiothérapique devait être préféré ou associé. Les auteurs ont analysé les données de 1.001 patients consécutifs réséqués de métastases hépatiques de cancer colorectal au niveau de leur centre. Une signification statistique a pu être obtenue en analyse multivariée pour 7 variables pronostiques :

- La marge de résection positive (p = 0.004),
  - La maladie extra hépatique (p = 0.003),
  - Les ganglions du primitif positifs (p = 0.02),
  - L'intervalle libre entre le primitif et la métastase inférieur à 12 mois (p = 0.03),
  - Le nombre de métastases hépatique supérieur à 1 (p = 0.0004),
  - La taille de la plus grosse métastase supérieure à 5 cm (p = 0.001) et
  - L'antigène carcino-embryonnaire supérieur à 200 (p = 0.01).
- Seuls les 5 derniers facteurs peuvent être évalués en pré-opératoire et sont intégrés dans un système de

scoring. Ils ont assigné un point à chaque critère et le total du score est fortement prédictif de la survie à 5 ans (p=0.0001).

En analysant les courbes de survie avec ces facteurs, les patients qui totalisent 5 facteurs de risque (score=5) ont 14% de chance de survie à 5 ans. Mais, si par contre, un patient n'a aucun facteur de risque (score=0), sa survie à 5 ans est de 60%. Ce système de scoring a permis une stratification des patients avec pour corollaire une implication thérapeutique. Ainsi, les patients scorés à 0, 1 ou 2 ; ont une bonne survie à 5 ans (60%, 44% et 40%) et le rationnel thérapeutique est la résection hépatique. Les patients avec un score de 3, 4 ou 5 ont une moins bonne survie à 5 ans (25%, 20% et 14%). Ils proposent dans ces cas, de retarder la chirurgie pour une meilleure évaluation de la maladie en intégrant ces patients dans des protocoles agressifs de chimiothérapie néo-adjuvante pour documenter l'efficacité de la chimiothérapie adjuvante avant la résection chirurgicale.

Quoiqu'il en soit, la survie à long terme de ces patients reste meilleure comparée à la survie approximative de 5% des patients non réséqués. En 2018, la même équipe avec J.M. Creasy <sup>(15)</sup> a rapporté les résultats à 10 ans avec une survie de 24% et un taux de guérison de 20%.

### Que faire des patients résécables ?

La nécessité d'un traitement complémentaire après résection des métastases hépatiques est évidente si l'on considère que 2/3 des malades opérés à visée curative développent une récurrence métastatique. Ces données ont amené à privilégier une approche thérapeutique combinant chirurgie et chimiothérapie adjuvante post-opératoire, dont le but est de diminuer le risque de récurrence, lié à la présence de micro-métastases non détectables et laissées en place au moment de la résection des métastases hépatiques.

L'intérêt de la chimiothérapie post-opératoire a été suggéré par plusieurs séries rétrospectives de résection de métastases hépatiques au cours desquelles l'existence d'un traitement adjuvant constituait un facteur pronostique <sup>(28-32)</sup>. Elles comportaient cependant des protocoles de traitement très variables (voie d'administration et type de drogue) et souvent de faibles effectifs de malades.

En 2008, ont été publiés les résultats de l'essai prospectif randomisé Européen, qui a comparé la chirurgie seule à la chirurgie associée à la chimiothérapie péri-opératoire. Dans cette étude, l'administration de la même chimiothérapie en pré et post-opératoire semblait naturelle, car la réponse à une chimiothérapie néo-adjuvante

orientait logiquement le choix de la chimiothérapie post-opératoire. Cette étude a concerné 364 patients qui présentaient au plus 4 métastases hépatiques ; les deux bras de la randomisation étaient FOLFOX 4 péri-opératoire (6 cycles avant et 6 cycles après chirurgie) ; et chirurgie seule <sup>(33)</sup>. Il a été montré un bénéfice de 8% pour la survie sans progression à 3 ans dans le bras des patients traités (36,2% vs. 28,1%, p=0,041).

Il représente actuellement le standard thérapeutique et en pratique, l'ensemble des patients reçoit de la chimiothérapie en péri-opératoire. En revanche, cette chimiothérapie pré-opératoire a pour contrepartie des effets collatéraux. Elle augmente la morbidité post-opératoire mais aussi, elle peut être à l'origine de la disparition de métastases hépatiques <sup>(34,35)</sup>.

En effet, la disparition radiologique de métastases hépatiques et leur caractère manquant au cours de l'exploration chirurgicale, sont aujourd'hui bien documentés et deviennent de plus en plus fréquents avec l'efficacité des nouveaux traitements.

Cet événement complique la stratégie chirurgicale, dont le but premier est de réséquer toutes les lésions. Il peut donc constituer une perte de chance pour le patient. Un suivi régulier, au moins par échographie, dès les premiers cycles de chimiothérapie pré-opératoire, devrait permettre de limiter l'incidence des métastases hépatiques manquantes chez des malades répondeurs en programmant la résection avant la disparition des lésions.

En cas de métastases hépatiques synchrones, les métastases ne sont réséquées en même temps que la tumeur primitive, que lorsqu'elles sont facilement accessibles par la même voie d'abord et résécables par une hépatectomie limitée.

Dans le cas contraire, il est recommandé habituellement une chirurgie secondaire 2 à 3 mois après la chirurgie du primitif sous couvert d'une chimiothérapie pour éviter la progression des métastases <sup>(36)</sup>.

### Que faire des patients non résécables ?

Pour améliorer la résécabilité des métastases, plusieurs moyens sont actuellement disponibles. En situation initiale de métastases hépatiques non résécables ou de métastases hépatiques difficilement résécables, la chimiothérapie néo-adjuvante ou de conversion est le traitement à envisager.

Lorsqu'elle se révèle suffisamment efficace pour rendre résécables des lésions initialement considérées comme non résécables pour des raisons de taille, de nombre, de siège des tumeurs ou de l'existence de métastases extra-hépatiques, une chirurgie d'exérèse doit être envisagée.

C'est ainsi que dans le travail d'Adam et al., <sup>(37)</sup>, 13,5% des malades initialement non résécables sont devenus résécables avec une survie de 34% à 5 ans, survie pratiquement superposable à celle des patients opérés de première intention. Mahfouf et al., <sup>(38)</sup> ont également rapporté un taux de 12% de patients rendus résécables après chimiothérapie néo-adjuvante.

L'arrivée des thérapies ciblées a représenté un véritable tournant dans la prise en charge des métastases hépatiques des cancers colorectaux non seulement en termes de survie sans progression, mais surtout en termes de résécabilité secondaire avec un taux variant entre 34% et 60% selon que l'on associe une double ou triple chimiothérapie <sup>(39-40)</sup>.

Oukkal et al., rapportait un taux de réponse objective de 67,7% (31/47 cas) chez des patients jugés non résécables et traités par bevacizumab, oxaliplatine et acide folinique. Parmi les patients répondeurs 25,7% (9/31 cas) étaient jugés résécables <sup>(41)</sup>.

Malheureusement, malgré les recommandations <sup>(42)</sup>, des patients potentiellement résécables sont encore traités jusqu'à réponse complète et/ou ne sont référés au chirurgien qu'au moment de la progression ou re-progression des lésions. Dans ce cas, l'hépatotoxicité des doses cumulées de chimiothérapie s'ajoute souvent au problème de ces lésions manquantes. La situation la plus délétère sur le plan carcinologique est sans doute de réaliser la résection au moment de la progression ou re-progression de la maladie.

Cet aspect a été étudié par Adam et al., sur 131 patients avec au moins 4 métastases hépatiques, et opérés après une chimiothérapie par FOLFOX <sup>(43)</sup>. La survie globale à 5 ans des patients répondeurs, stables ou progressant sous chimiothérapie était respectivement de 37, 30 et 8%. La survie sans récurrence à 5 ans était respectivement de 21, 17 et 3%. Ces différences étaient significatives entre les patients progressant sous chimiothérapie et ceux qui étaient stables ou répondeurs. Par ailleurs, la réponse à la chimiothérapie néo-adjuvante était corrélée à la survie globale et sans récurrence en analyse multivariée.

Lorsque pour être curative, l'exérèse hépatique doit laisser en place moins de 30% du foie total, faisant courir un risque léthal d'insuffisance hépatique post-opératoire, l'embolisation portale du foie tumoral permet d'induire une hypertrophie du foie restant de l'ordre de 10 à 20%, en 4 à 6 semaines, autorisant ainsi la réalisation de l'hépatectomie majeure sans risque de défaillance hépatique post-opératoire <sup>(44)</sup>.

Son principe consiste à occlure par voie radiologique ou à lier en per-opératoire la branche de la veine porte du

foie que l'on souhaite secondairement enlever. Le calcul du volume de foie restant est réalisé par scanner abdominal injecté avec volumétrie avant et après la procédure.

Une nouvelle technique d'hépatectomie en 2 temps dénommée ALPPS (*Associating Liver Partition and Portal vein ligation for Staged Hepatectomy*), consiste à réaliser une ligature de la veine porte droite, une bipartition hépatique et une éventuelle clearance du foie gauche dans un 1er temps, qui va permettre une hypertrophie rapide du futur foie restant, en 10 jours en moyenne ; et permettre le 2<sup>ème</sup> temps qui consiste en une hépatectomie droite, voire une lobectomie droite, qui est réalisée au cours de la même hospitalisation <sup>(45)</sup>.

Pour augmenter la résécabilité des métastases hépatiques, la radiofréquence « technique de destruction des tumeurs du foie par la chaleur » peut être associée à la chirurgie. Elle trouve son indication préférentielle dans le cas où malgré une hépatectomie majeure retirant la majorité des lésions, le geste reste incomplet du fait de la présence de quelques nodules sur le foie restant. Pour garder au geste global son caractère radical, ces lésions restantes dont la taille est inférieure ou égale à 3 cm peuvent être traitées in situ par destruction locale <sup>(46)</sup>.

Enfin, l'hépatectomie en deux temps s'applique à certains malades ayant des métastases bilobaires multiples. Son principe consiste, dans le cadre d'un traitement séquentiel, à faire l'exérèse de la plus grande partie des lésions par une hépatectomie et à utiliser l'hypertrophie compensatrice obtenue après cette exérèse pour réaliser une deuxième hépatectomie à visée cette fois radicale. Cette deuxième hépatectomie est généralement réalisée dans les 3 à 4 mois, sous couvert d'une chimiothérapie entre les deux gestes, afin d'éviter la progression tumorale. Des résultats de survie à 3 ans de 35% ont pu être obtenus <sup>(47)</sup>.

### Faut-il opérer les récidives après hépatectomie ?

Approximativement, 2/3 des patients réséqués de leurs métastases hépatiques vont présenter une récidive métastatique, dont la majorité survient au cours des 2 premières années, suivant l'hépatectomie initiale. Elle intéresse le foie dans environ 50% des cas et se présente sous la forme d'une récidive hépatique isolée dans 20% à 30% <sup>(48)</sup>.

La résection des récidives hépatiques constitue une éventualité de plus en plus fréquente dans la plupart des séries <sup>(48-53)</sup>, et on estime que 10 à 40% des patients présentant une récidive hépatique isolée, sont soumis à une ré-hépatectomie. Le risque de mortalité est similaire à celui des premières hépatectomies dans la plupart des séries (1,6% et 8%) <sup>(5,56)</sup> ; il est nul dans les centres experts <sup>(51,54,55)</sup>.

La morbidité reste acceptable avec un taux variant entre 18 et 28% <sup>(51,55)</sup>.

Une étude rétrospective et multicentrique regroupant les data de 170 ré-hépatectomies, de 20 centres différents de par le monde, a montré une survie à long terme de 32%, et a conclu que la ré-hépatectomie reste justifiée tant que la chirurgie constitue le seul traitement potentiellement curateur <sup>(51)</sup>.

Pour diminuer le taux de complication après ré-hépatectomie, Elias et coll. <sup>(57)</sup>, ont proposé de traiter la récidive hépatique par radiofréquence en remplacement de la résection car moins invasive et que la résection ne doit être indiquée qu'en cas de contre-indication ou d'échec à la radiofréquence.

### Conclusion

La survie à long terme après résection hépatique pour métastases d'origine colorectale est une réalité qui repose sur des stratégies médico-chirurgicales multidisciplinaires adaptées à la fois au patient et à sa maladie métastatique. La non résécabilité des métastases hépatiques est une notion subjective et surtout évolutive et doit être impérativement réévaluée régulièrement en réunion de concertation pluridisciplinaire.

### Date de soumission

14 Février 2020.

### Liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

### Référence

1. Registre des tumeurs d'Alger. INSP; 2017.
2. Welch JP, Donaldson GA. The clinical correlation of an autopsy study of recurrent colorectal cancer. *Ann Surg* 1979; 189: 496-502.
3. Faivre J & al. Epidemiology of colorectal cancer liver metastases. *Bull Acad Natl Med* 2003;187 (5): 815-22.
4. Geoghegan JG, Scheele J. Treatment of colorectal liver metastases. *Br J Surg* 1999; 86:158-69.
5. Nordlinger B, Jaeck D, Balladur P, Vaillant JC, Guiguet M, Paris F, Schaal JC. Traitement des métastases hépatiques des cancers colorectaux. Rapport présenté au 94<sup>e</sup> Congrès Français de Chirurgie, Paris. Monographies de l'Association Française de Chirurgie, 1992.
6. Elias D, Rougier R, Mankarios H, Fahrat F, Lasser P. Métastases hépatiques et localisations extra hépatiques synchrones et résécables d'origines colorectales. Indications opératoires. *Presse Med* 1993; 22 (11): 515-519.
7. Bengmark S, Hafstrom L. The natural history of primary and secondary malignant tumours of the liver. The prognosis for patients with hepatic metastases from colonic and rectal carcinoma by laparotomy. *Cancer* 1969; 23(1):198-202.
8. Faivre J, Rat P, Arveux P. Epidémiologie des métastases hépatiques des cancers colorectaux. In: Traitement des métastases hépatiques des cancers colorectaux, Nordlinger B, Jaeck D, eds. Springer-Verlag, Paris 1992:3-9.
9. Giacchi R, Sebastiani M, Lungarotti F. Histoire naturelle des métastases hépatiques synchrones dérivées d'un cancer colorectal et non traitées. *J Chir* 1998; 125(6-7): 419-423.
10. Wagner JS, Adson MA, Van Heerden JA, Adson MH, Ilstrup DM. The natural history of hepatic metastases from colorectal cancer. A comparison with resective treatment. *Ann Surg* 1984; 199(5):502-8.
11. Wilson SM, Adson MA. Surgical treatment of hepatic metastases from colorectal cancers. *Arch Surg* 1976;111(4):330-4.
12. Huguet C, Nordlinger B, Galopin JJ, Bloch P, Gallot D. Normothermic hepatic vascular exclusion for extensive hepatectomy. *Surg Gynecol Obstet* 1978; 147: 689-693.

13. Choti MA, Sitzmann JV, Tiburi MF, et al. Trends in long-term survival following liver resection for hepatic colorectal metastases. *Ann Surg* 2002; 235:759-66.
14. Fong Y, Fortner J, Sun LR, Brennan MF, Blumgart LH. Clinical score for predicting recurrence after hepatic resection for colorectal cancer. Analysis of 1001 consecutive cases. *Ann Surg* 1999; 230(3):309-321.
15. John M. Creasy, Eran Sadot, Bas Groot Koerkamp, Joanne F. Chou, Mithat Gonen, Nancy E. Kemeny, Vinod P. Balachandran, T. Peter Kingham, Ronald P. DeMatteo, Peter J. Allen, Leslie E. Blumgart, William R. Jarnagin, Michael I. D'Angelica. Actual 10-year survival after hepatic resection of colorectal liver metastases: what factors preclude cure? *Surgery*, 163 (2018) 1238-1244.
16. Gayowski TJ, Iwatsuki S, Madariaga JR, Selby R, Todo S, Irich W, Starzl E. Experience in hepatic resection for metastatic colorectal cancer: Analysis of clinical and pathological risk factors. *Surgery* 1994; 116(4):703-711.
17. Scheele J, Stang R, Altendorf-Hofmann A, Paul M. Resection of colorectal liver metastases. *World J Surg* 1995; 19:59-71.
18. Bentabak K, Boubnider WM, Attig M, Cherchar K, Guendouz H, Mahfouf H, Oukkal M, Ait-Kaci H, Faraou SA, Graba A. La chirurgie des métastases hépatiques des cancers colorectaux: Résultats à propos d'une série de 62 patients. *Ann Alg Chir* 2010, 10:1-9.
19. Minagawa M, Makuuchi M, Torzilli G, Takayama T, Kawasaki S, Kosuge T, Yamamoto J, Imamura M. Extension of the frontiers of surgical indications in the treatment of liver metastases from colorectal cancer. Long-term results. *Ann Surg* 2000; 231(4):487-499.
20. De Gramont A, Figer A, Seymour M et al. Leucovorin and fluorouracil with and without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2000; 18: 2938-2947.
21. Douillard JY, Cunningham D, Roth AD, et al. Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: a multicentre randomized trial. *Lancet* 2000; 355: 1041-1047.
22. André T, Tournigand C, Abbas F, et AL. Anti-angiogenic treatment and colorectal cancer. *Bull cancer* 2007; 94: S211-9.
23. AP Venok and al. Effect of First-Line Chemotherapy Combined with Cetuximab or Bevacizumab on Overall Survival in Patients with KRAS Wild-Type Advanced or Metastatic Colorectal Cancer: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2017 Jun 20;317(23):2392-2401.
24. M. Oukkal, K. Djilat, R.M. Hadjam, M.T. Mahgoun, K. Bentabak, A. Graba, N. Smail, N. Ait Kaci, R. Baba Ahmed, K. Bouzid. Bevacizumab plus oxaliplatin, acide folinique et 5-fluoro-uracile (Folfox7) en première ligne de traitement des cancers colorectaux évolués et/ou métastatiques. *Bull Cancer* 2010;97:1-6.
25. Hughes KS and al. Registry of Hepatic Metastases. Resection of the liver for colorectal carcinoma metastases: A multi-institutional study of indications for resection. *Surgery* 1998; 103(3):278-287.
26. Elias D, Cavalcanti A, Sabourin JC, Lassau N, Pignon JP, Ducreux M, Coyle C, Lasser C. Resection of liver metastases from colorectal cancer: the real impact of the surgical margin. *Eur J Surg Oncol* 1998; 24 (3): 174-9.
27. Headrick JR, Miller DL, Nagorney DM, Allen MS, Deschamps C, Trastek VE, Pairolero PC. Surgical treatment of hepatic and pulmonary metastases from colon cancer. *Ann Thorac Surg* 2001; 71(3):975-9.
28. Allen-Mersh TG, Earlam S, Fordy C, Abrams K, Houghton J. Quality of life and survival with continuous hepatic-artery floxuridine infusion for colorectal liver metastases. *Lancet* 1994; 344(8932):1255-60.
29. Figueras F, Valls C, Rafecas A, Fabregat J, Ramos E, Jaurrieta E. Resection rate and effect of chemotherapy on survival after surgery for colorectal liver metastases. *Br J Surg* 2001; 88: 980-985.
30. Gambiez L, Denimal F, Karoui M, Dewailly V, Pruvot FR, Quandalle P. Chimiothérapie intra-artérielle adjuvante après résection curative de métastases hépatiques d'un cancer colorectal. Résultats d'une étude pilote chez 30 patients. *Chirurgie* 1999; 124: 640-648.
31. Lygidakis NJ, Ziras N, Parissis J. Resection versus resection combined with adjuvant pre- and post-operative chemotherapy-immunotherapy for metastatic colorectal liver cancer. *Hepato-gastroenterology* 1995; 42: 155-161.
32. Okuno K, Shigeoka H, Lee YS, E. Son E, Kayama H, Nakai T, Koh K, Yasutomi M. Adjuvant hepatic arterial IL-2 and MMC, 5FU after curative resection of colorectal liver metastases. *Hepato-gastroenterology* 1996; 43: 688-691.
33. Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B et al. Preoperative chemotherapy with FOLFOX4 and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC Intergroup trial 40983): a randomized controlled trial. *Lancet* 2008; 371:1007-1018
34. Karoui M, Penna C, Amin-Hashem M, Mitry E, Benoist S, MD, Franc B, Rougier R and Nordlinger B. Influence of Preoperative Chemotherapy on the Risk of Major Hepatectomy for Colorectal Liver Metastases. *Ann Surg*. 2006;243:1-7.
35. Benoist S, Brouquet A, Penna C, Julié C, El Hajjam M, Chagnon S, Mitry E, Rougier P, Nordlinger B. Complete response of colorectal liver metastases after chemotherapy: does it mean cure? *J Clin Oncol* 2006; 24: 3939-45.
36. Reddy SK, Pawlik TM, Zorzi D, Gleisner AL, Ribero D, Assumpcao L, Barbas AS, Abdalla E, Choti MA, Vauthey JN, Ludwig KA, Mantyh CR, Morse MA, and Clary BM. Simultaneous Resections of Colorectal Cancer and Synchronous Liver Metastases: A Multi-institutional Analysis. *Ann Surg Oncol* 2004; 14:3481-3491.
37. Adam R, Avisar E, Ariche A, Giachetti S, Azoulay D, Castaing D, Kunstlinger F, Levi F, Bismuth H. Five-year survival following hepatic resection after neoadjuvant therapy for nonresectable colorectal liver metastases. *Ann Surg Oncol* 2001, 8 (4): 347-353.
38. Mahfouf H, Oukkal M, Djedi H, Bentabak K, Graba A et al. Neoadjuvant treatment of liver disease with weekly oxaliplatin and 5 fluorouracil plus folinic acid in colorectal cancer patients. Abstract in the 17th international congress on anti-cancer treatment. Paris, 2006.
39. Folprecht G, Gruenberger T, Bechstein WO et al. Tumour response and secondary resectability of colorectal liver metastases following neoadjuvant chemotherapy with cetuximab: The CELIM randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2010; 11: 38-47.
40. Garufi C, Torsello A, Tumolo S et al. Cetuximab plus chrono-modulated irinotecan, 5-fluorouracil, leucovorin and oxaliplatin as neoadjuvant chemotherapy in colorectal liver metastases: POCHER trial. *Br J Cancer* 2010; 103: 1542-1547.
41. M. Oukkal, K. Djilat, R.M. Hadjam, M.T. Mahgoun, K. Bentabak, A. Graba, N. Smail, N. Ait Kaci, R. Baba Ahmed, K. Bouzid. Bevacizumab plus oxaliplatin, acide folinique et 5-fluoro-uracile (Folfox7) en première ligne de traitement des cancers colorectaux évolués et/ou métastatiques. *Bull Cancer* 2010;97:1-6.
42. Adam R, De Gramont A, Figueras J, Guthrie A, Kokudo N, Kunstlinger F, Loyer E and al. The onco-surgery approach to managing liver metastases from colorectal cancer: A multidisciplinary international consensus: The Oncologist 2012;17:1-15.
43. Adam R, Pasca G, Castaing D, Azoulay D, Francis Levi F and Bismuth H. Tumor Progression While on Chemotherapy A Contraindication to Liver Resection for Multiple Colorectal Metastases? *Ann Surg*, 2004, 240: 1052-1064
44. Azoulay D, Castaing D, Smail A, Adam R, Cailliez V, Laurent A, Lemoine A Bismuth H. Resection of non resectable liver metastases from colorectal cancer after percutaneous portal vein embolisation. *Ann Surg* 2000; 231(4): 480-486.
45. Schnitzbauer AA, Lang SA, Goessmann H, Nadalin S, Baumgart J, Farkas SA, et al. Right portal vein ligation combined with in situ splitting induces rapid left lateral liver lobe hypertrophy enabling 2-staged extended right hepatic resection in small-for-size settings. *Annals of surgery*. 2012; 255(3):405-14.
46. Mulier S, Mulier P, Ni Y, Miao Y, Dupas B, Marchal G, De Wever I, Michel L. Complications of radiofrequency coagulation of tumours. *BJS* 2002; 89: 1206-1222.
47. Adam R, Laurent, A, Azoulay D, Castaing D, Bismuth H. Two-stage hepatectomy: A planned strategy to treat irresectable liver tumours. *Ann Surg* 2000; 232:777-785.
48. Wanebo HJ, Chu QD, Avradopoulos KA, Zezeridis MP. Current perspectives on repeat hepatic resection for colorectal carcinoma: a review. *Surgery* 1996; 119(4):361-71.
49. Yamamoto J, Kosuge T, Shimada K, Yamasaki S, Moriya Y, Sugihara K. Repeat liver resection from recurrent colorectal liver metastases. *Am J Surg* 1999, 178: 275-281.
50. Chu QD, Zezeridis MP, Avradopoulos KA, Wanebo HJ. Repeat hepatic resection for recurrent colorectal cancer. *World J Surg* 1997; 21: 292-296.
51. Fernandez-Trigo V, Shamsa F, Aldrete J, Andersson R, Arnaud JP, Bergamaschi R, et al. Repeat liver resections from colorectal metastasis. Repeat Hepatic Resection Registry. *Cancer Treat Res* 1994; 69 (4): 185-96.
52. Pinson CW, Wright JK, Chapman WC, Garrard CL, Blair TK, Sawyers JL. Repeat hepatic surgery for colorectal cancer metastasis to the liver. *Ann Surg* 1996; 223(6): 765-776.
53. Bentabak K, Cherchar K, Boubnider MW, Mahfouf H, Oukkal M, K. Bouzid K and A. Graba A. Ré-résection hépatique pour récurrences hépatiques des métastases de cancer colorectal. *Ann Alg Chir* 2010,3:7-15
54. Adam R, Bismuth H, Hon F, Castaing D, Waechter F, Abascal A, Majno P, Engerran L. Repeat hepatectomy for colorectal liver metastases. *Ann Surg* 1997; 225(1): 51-62.
55. Imamura H, Kawasaki S, Miyagawa S, T. Ikegami T, H. Kitamura H, Shimada R. Aggressive surgical approach to recurrent tumours after hepatectomy for metastatic spread of colorectal cancer to the liver. *Surgery* 2000; 127(5): 528-535.
56. Bines SD, Doolas A, Jenkins L, Millikan K, Roseman DL. Survival after repeat hepatic resection for recurrent colorectal hepatic metastases. *Surgery* 1994; 120(4): 591-595.
57. Elias D, De Baere T, Smayra T, Ouellet JF, Roche A, Lasser P. Percutaneous radiofrequency thermo-ablation as an alternative to surgery for treatment of liver tumour recurrence after hepatectomy. *Br J Surg* 2002; 89(6):752-756.